Circulardichroismus und kernmagnetische Resonanz der Sabadilla-Alkamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Holger Ehrhardt

aus Radolfzell

1969

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0109

Circulardichroismus und kernmagnetische Resonanz der Sabadilla-Alkamine

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Holger Ehrhardt

aus Radolfzell

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Dezember 1968

Dekan: Prof. Dr. H. Blume
1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Doz. Dr. H. Möhrle

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG • Tübingen

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. H. A u t e r h o f f

danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die großzügige Unterstützung und Förderung der Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

I) EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT 1

II) PROBLEMSTELLUNG 11

III) THEORETISCHER TEIL

Die kernmagnetische Resonanz von Veracevin und Cevin:

1. Die absolute Konfiguration der 3-Hydroxylgruppe in Veracevin und Cevin 12

Der Circulardichroismus von Veracevin und Cevin:

2 a. Die cis-9α-Hydroxy-4-ketostruktur von Veracevin und Cevin 23

b. Die Konformation des Ringes A in Veracevin und Cevin 31

Der Circulardichroismus von Aldosteron:

3 a. Die Hydroxyaldehydstruktur von Aldosteron 38

b. Die Konformation der 17ß-Acetylseitenkette in Aldosteron 41

Der Circulardichroismus und die kernmagnetische Resonanz von Cevagenin:

4 a. Die Konstitution und Konfiguration der Ringe A und B in Cevagenin 45

b. Die Konstitution und Konfiguration der Hydroxylgruppe in der α-Ketolgruppierung des Ringes A von Cevagenin 47

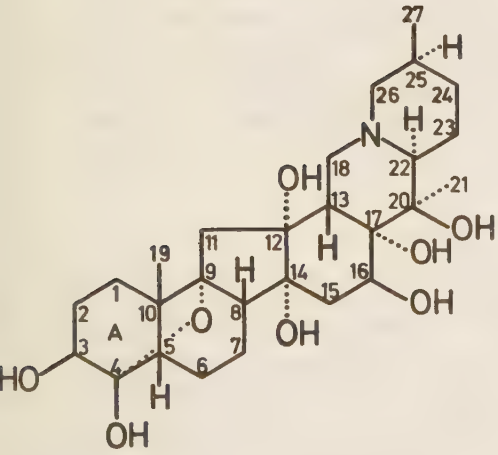
c. Die Konstitution der Ketogruppe in Ring A und die Verknüpfung der Ringe A und B in Cevagenin 57

IV) ZUSAMMENFASSUNG 65

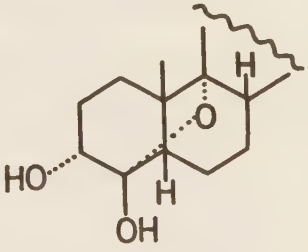
V) BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 69

I) EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT

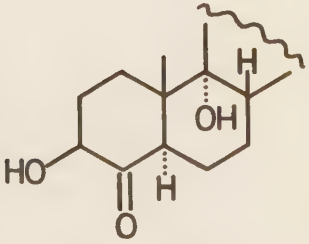
In einer Veröffentlichung[1], in der die bisherigen Ergebnisse auf dem Gebiet der Konstitutions- und Konfigurationsaufklärung der Ceveratrum-Alkamine zusammengefaßt werden, stellen BARTON, JEGER, PRELOG und WOODWARD die Formeln für Veracevin (I), Cevagenin (II) und Cevin (III) auf.



VERACEVIN (I)



CEVIN (III)



CEVAGENIN (II)

1) D.H.R.BARTON, O.JEGER, V.PRELOG, R.B.WOODWARD, Experientia 10, 81 (1954).

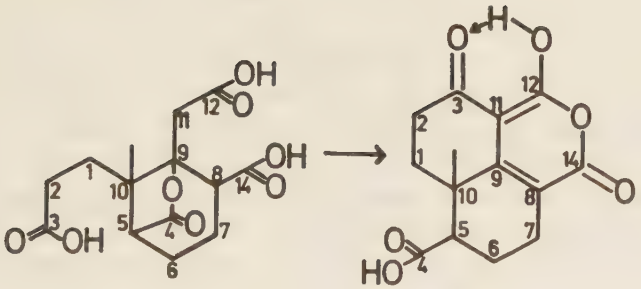
Die Konstitution dieser Formeln wurde durch spätere Arbeiten nur noch bestätigt, ihre Konfiguration jedoch teilweise abgeändert in die heute allgemein anerkannte Schreibweise[2].

Die genannten Autoren[1] verlegen die von BARTON und EASTHAM[3] postulierte maskierte sekundäre α-Ketolgruppierung für Cevin in die Ringe A/B, und zwar die sekundäre Hydroxylgruppe an C-3 und die Hemiketalgruppe an C-4/C-9. Zu der Verteilung der Sauerstoffunktionen in den Ringen A/B gelangten sie auf zwei getrennten Wegen.

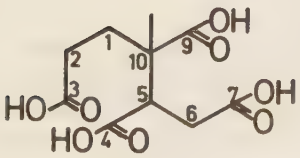
Der eine führte über die Abbauprodukte, die bei energischer Oxydation von Cevin mit Chromsäure nach CRAIG und JACOBS[4] erhalten werden. Es entstehen hauptsächlich zwei Oxydationsprodukte, deren Konstitutionen von JEGER, PRELOG, WOODWARD und Mitarbeitern[1), 5] aufgeklärt wurden. Der eine Stoff, aus dem die Decevinsäure (IV) durch Pyrolyse gebildet wird, ist das Lakton einer monocyclischen gesättigten Hydroxytetracarbonsäure (V), der andere eine Hexantetracarbonsäure (VI).

---

2 a) K.J.MORGAN, J.A.BARLTROP, Quart.Rev. (chem.Soc., London) 12, 34 (1958).
b) L.F.FIESER, M.FIESER, Steroide, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1961.
c) C.R.NARAYANAN in L.ZECHMEISTER, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, Band XX, Springer-Verlag, Wien 1962 (S. 298).
3) D.H.R.BARTON, J.F.EASTHAM, J.chem.Soc.(London) 1953, 424.
4 a) L.C.CRAIG, W.A.JACOBS, J.Amer.chem.Soc. 61, 2252 (1939).
b) L.C.CRAIG, W.A.JACOBS, J.biol.Chemistry 134, 123 (1940).
c) L.C.CRAIG, W.A.JACOBS, J.biol.Chemistry 141, 253 (1941).
5 a) F.GAUTSCHI, O.JEGER, P.PRELOG, R.B.WOODWARD, Helv.chim. Acta 37, 2280 (1954).
b) O.JEGER, R.MIRZA, V.PRELOG, Ch.VOGEL, R.B.WOODWARD, Helv.chim.Acta 37, 2295 (1954).

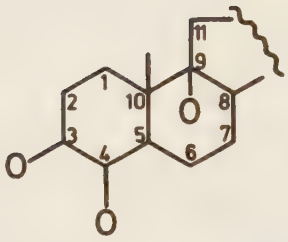


V IV



VI

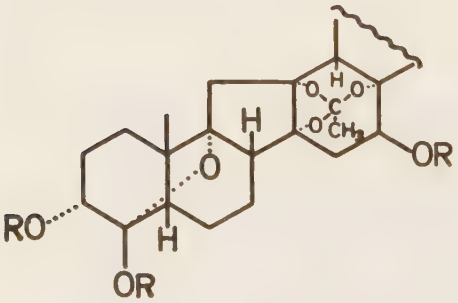
Die Oxydationsprodukte V und VI stammen mit großer Wahrscheinlichkeit aus den Ringen A, B und C des Cevins, wobei die Ringe A und B denen eines normalen Steroidkernes entsprechen. Aus der Konstitution von V, zu deren Abklärung u. a. die Strukturen der Decevinsäure (IV) und der Hexantetracarbonsäure (VI) beigetragen haben, läßt sich dann für Cevin die Teilstruktur VII der Ringe A, B und C ableiten.



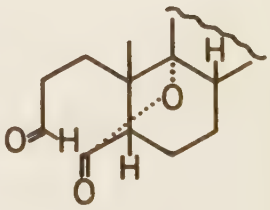
VII

Darin tragen die Kohlenstoffatome 3, 4 und 9 mit Sicherheit Sauerstoffunktionen.

Die genauere Lokalisierung der Ketolgruppe im Ring A von Cevin erlaubt der Befund, daß Cevinorthoacetat (VIII a) durch Perjodsäure zu einem Aldehydo-γ-lakton (IX)[6] gespalten wird.



VIII a: R = H
b: R = Ac

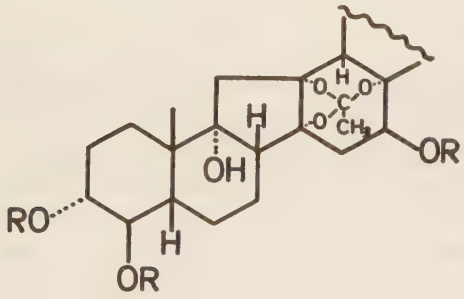


IX

6 a) D.H.R.BARTON, C.J.W.BROOKS, Chem.and Ind. 1953, 1366.
b) D.H.R.BARTON, C.J.W.BROOKS, J.S.FAWCETT, J.chem.Soc. (London) 1954, 2137.

Dies setzt voraus, daß sich die maskierte Ketolgruppe an C-4 und das sekundäre Hydroxyl an C-3 befinden.

Das andere Ende der Hemiketal-Aetherbrücke ist ein tertiäres Kohlenstoffatom. Dies geht aus Untersuchungen hervor, die BARTON, BROOKS und de MAYO[7] an Cevinorthoacetattriacetat (VIIIb) durchgeführt haben. Sie reduzierten VIIIb mit Lithium in flüssigem Ammoniak zu einem Dihydrocevin-orthoacetat (Xa), das leicht wieder in das Triacetat (Xb) übergeführt werden konnte.



Xa: R = H
b: R = Ac

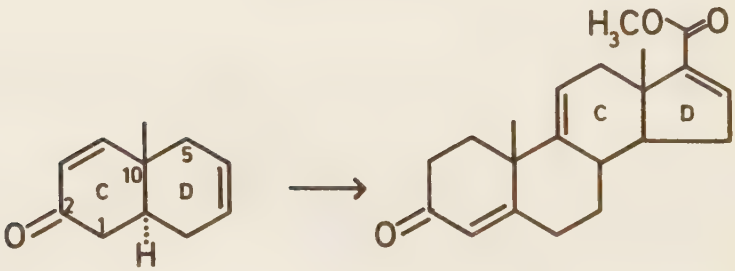
Da sich die Verbindung Xb gegen Chromsäure stabil erwies, konnte die bei der reduktiven Öffnung des Hemiketalringes freigewordene Hydroxylgruppe nur an einem tertiären C-Atom (C-9) stehen. Somit scheidet die Möglichkeit aus, daß das Hemiketal mit dem Kohlenstoffatom 7 gebildet wird.

Die Konfigurationen an C-3, -4, -5, -9 und -10 in den Ringen A und B wurden wie folgt festgelegt. GAUTSCHI, JEGER,

---

7) D.H.R.BARTON, C.J.W.BROOKS, P.de MAYO, J.chem.Soc. (London) 1954, 3950.

PRELOG und WOODWARD[8] bestimmten die absolute Konfiguration des Cevins an C-10 als identisch mit der üblichen von Steroiden und Triterpenen. Sie kamen zu diesem Ergebnis, indem sie von Cevin (III) einerseits und von (-)trans-2-Oxo-10-methyl-Δ3,6-hexahydronaphthalin (XI) andererseits Abbauprodukte herstellten, die einander in Konstitution und Konfiguration entsprachen.

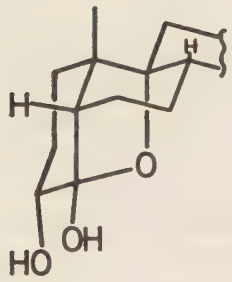


XI XII

Da die Verbindung XI ihrerseits nun durch die Überführung in den (+)-3-Keto-Δ4,9(11),16-ätio-cholatriensäure-methylester (XII) konfigurativ eindeutig mit den Steroiden verknüpft werden konnte[9], ist die ß-axiale Lage der angulären Methylgruppe an C-10 des Cevins gesichert.

---

8) F.GAUTSCHI, O.JEGER, V.PRELOG, R.B.WOODWARD, Helv.chim. Acta 38, 296 (1955).
9) L.B.BARKLEY, M.W.FARRAR, W.S.KNOWLES, H.RAFFELSON, Q.E.THOMPSON, J.Amer.chem.Soc. 76, 5014 (1954).



XIII

Das Ende der Hemiketal-Aetherbrücke ist an ein tertiäres Kohlenstoffatom gebunden[7]. Von den vier in den Ringen A und B des Cevins (XIII) existierenden tertiären C-Atomen (C-5, C-8, C-9 und C-10) kommt nur die axiale α-Stellung des C-9 zur Brückenbildung in Frage; denn die relative Konfiguration des C-9 ist durch die bekannte von C-10 festgelegt, die äquatoriale 9ß-Stellung und C-5 scheiden aus sterischen Gründen aus und die axiale ß- bzw. äquatoriale α-Bindung mit C-8 ist sowohl bei einer trans- als auch cis-Verknüpfung der Ringe B/C aus ähnlichen Gründen gleichfalls ausgeschlossen. C-10 ist mit einer Methylgruppe substituiert.

Eine Aetherbrücke mit der axialen 9α-Hydroxylgruppe und dem C-4 des Ringes A in Cevin fordert nun weiterhin die cis-Verknüpfung der Ringe A und B (also 5ß-H) und die axiale α-Orientierung des Ringsauerstoffatoms an C-4[1]. Dadurch steht das Hemiketal-Hydroxyl ß-äquatorial.

Die Stellung der Hydroxylgruppe an C-3 in Veracevin (I), Cevagenin (II) und Cevin (III) sowie die alkalikatalysierte Umlagerung der genannten Alkamine von I nach III

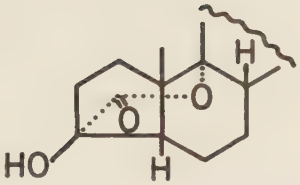
wurde von den Autoren der eingangs zitierten Arbeit[1] untersucht.

Veracevin (I), das von mehreren Arbeitsgruppen[10] entdeckt und rein dargestellt wurde, ist das genuine Alkamin aller entsprechenden Esteralkaloide. Im schwach basischen Milieu wird Veracevin zu Cevagenin (II) isomerisiert, das schon etwas früher als das genuine Alkamin aufgefunden worden war[11]. Cevagenin seinerseits läßt sich unter stark alkalischen Bedingungen in das isomere Cevin (III) überführen. Cevagenin enthält zum Unterschied von Veracevin und Cevin eine Ketogruppe.

BARTON, JEGER, PRELOG und WOODWARD[1] nahmen für die 3-Hydroxylgruppe des Veracevins die ß-Stellung an, wie sie in den meisten natürlich vorkommenden C_{27}-Steroiden vorliegt. Infolge der A/B cis-Verknüpfung hat diese 3ß-Hydroxylgruppe die instabile axiale Orientierung. Als "treibende Kraft" der Umlagerung von Veracevin nach Cevin sollte dann der Übergang der Hydroxylgruppe von der axialen 3ß-Stellung in die stabilere äquatoriale 3α-Stellung des Cevins angesehen werden[1]. Als Zwischenstufe läßt sich dabei das α-Ketol Cevagenin isolieren. Eine Stütze für die Annahme, daß sich die alkalikatalysierte Umlagerung nur in den Ringen A und B abspielt, ist der Befund, daß sich aus Veracevin, Cevagenin und Cevin durch Oxydation mit Wismutoxid das gleiche Hydroxy-5-lakton (XIV) darstellen läßt[12].

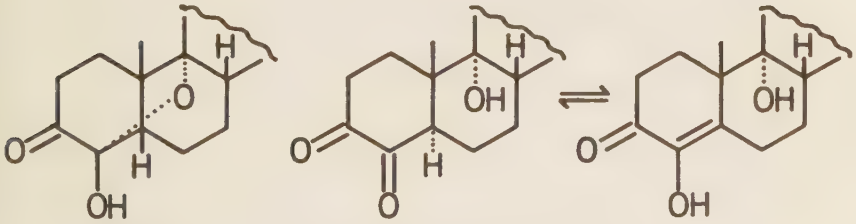
---

10 a) S.M.KUPCHAN, D.LAVIE, C.V.DELIWALA, B.Y.A.ANDOH, J.Amer.chem.Soc. 75, 5519 (1953).
b) S.W.PELLETIER, W.A.JACOBS, J.Amer.chem.Soc. 75, 3248 (1953).
c) A.STOLL, E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 36, 189 (1953).
11 a) A.STOLL, E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 35, 1270 und 1942 (1952).
b) H.AUTERHOFF, Arzneimittelforsch. 2, 445 (1952).
c) H.AUTERHOFF, Arch.Pharmaz. 286, 69 (1953).
12 a) S.M.KUPCHAN, D.LAVIE, J.Amer.chem.Soc. 76, 314 (1954).
b) S.M.KUPCHAN, D.LAVIE, J.Amer.chem.Soc. 77, 683 (1955).



XIV

Das Hydroxy-ε-lakton (XIV) entsteht vermutlich auf dem Wege einer Benzilsäure-Umlagerung eines anfänglich gebildeten Ketohemiketals (XV) für Veracevin und Cevin bzw. α-Diketons (XVI) für Cevagenin.



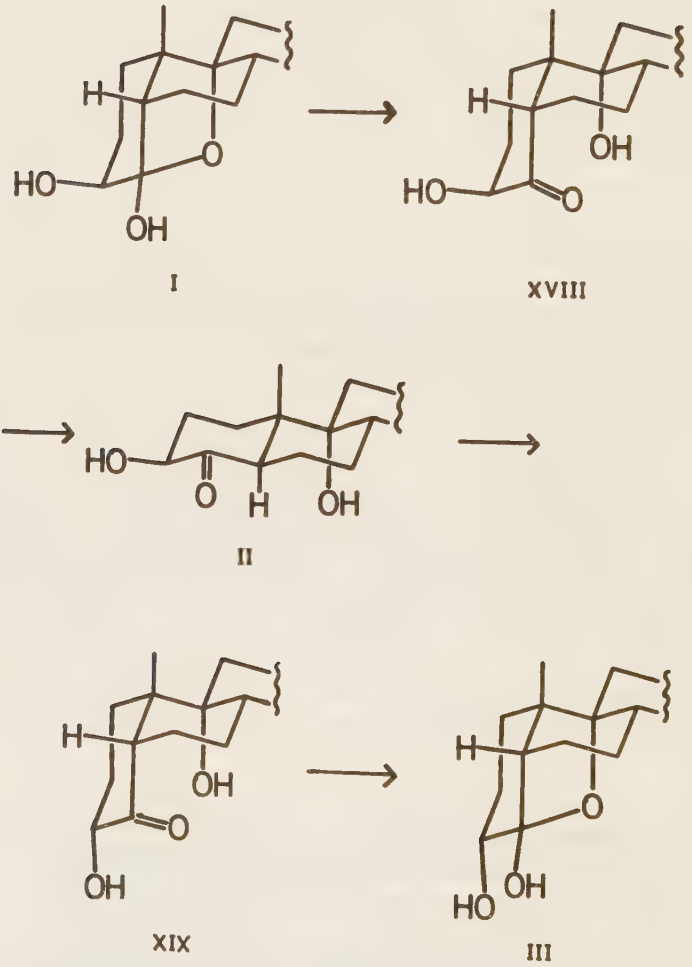
XV XVI XVII

Das α-Diketon (XVI) kann in der Form des Diosphenols (XVII) durch Oxydation von Cevagenin mit Wismutoxid[13] oder Triphenyltetrazoliumchlorid[14] erhalten werden.

---

13) E.SUNDT, O.JEGER, V.PRELOG, Chem.and Ind. 1953, 1365.
14 a) H.AUTERHOFF, Arch.Pharmaz. 286, 319 (1953).
b) H.AUTERHOFF, G.ZEISNER, Arch.Pharmaz. 286, 525 (1953).
c) A.STOLL, D.STAUFFACHER, E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 36, 2027 (1953); s. auch 11 b).

Der Mechanismus der Isomerisierung von I nach III wird von den genannten Autoren[1] auf folgende Weise erklärt:



I XVIII II XIX III

Die milde Behandlung von Veracevin (I) mit Base öffnet die 4,9α-Sauerstoffbrücke und liefert ein A/B cis-verknüpftes α-Ketol der Konfiguration XVIII mit axialer 3ß-Hydroxylgruppe. Dieses α-Ketol XVIII wird durch Lösen und Wiederanfügen des Protons an C-5 in das A/B trans-verknüpfte α-Ketol Cevagenin (II) isomerisiert. Der Einfluß einer stärkeren Laugenkonzentration hat die Konfigurations-Umkehrung an C-5 und C-3 zur Folge, so daß wieder ein A/B cis-verknüpftes α-Ketol XIX, aber nun mit einer äquatorialen 3α-Hydroxylgruppe entsteht. Die Rückbildung der 4,9α-Sauerstoffbrücke führt zum α-Hydroxy-Hemiketal Cevin (III).

II) PROBLEMSTELLUNG

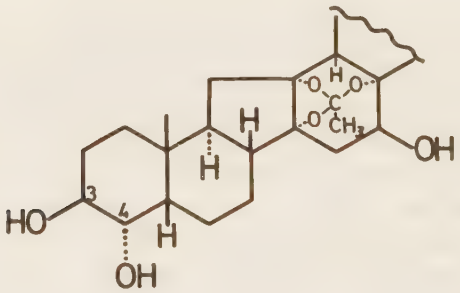
Mit den modernen physikalischen Untersuchungsmethoden - insbesondere Circulardichroismus und kernmagnetische Resonanz -, die in der Konstitutions-, Konfigurations- und Konformationsanalyse immer häufiger eingesetzt werden, sollte versucht werden, die nur indirekt abgeleitete Konfiguration am C-3 von Veracevin, Cevagenin und Cevin spektroskopisch zu bestätigen. Weiterhin sollte die trans-Verknüpfung der Ringe A und B in Cevagenin sowie die Stellung der Ketogruppe eindeutig festgelegt werden.

Im circulardichroistischen Spektrum von Cevin wurde wider Erwarten ein Cotton-Effekt beobachtet. Die Deutung und Diskussion dieses Effektes, der dann auch beim Veracevin gefunden wurde, ist zur weiteren Aufgabe vorliegender Arbeit gemacht worden.

III) THEORETISCHER TEIL

1. Die absolute Konfiguration der 3-Hydroxylgruppe in Veracevin und Cevin

Die relative Konfiguration zweier benachbarter Hydroxylgruppen wurde an den Ceveratrum-Alkaminen mit verschiedenen Methoden bestimmt. KUPCHAN und Mitarbeiter[15] haben beispielsweise eine Farbreaktion mit Kalium-triacetyl-osmat für Sabinorthoacetat (XX) erhalten und somit eine trans-α-Glykolgruppierung an C-3/C-4 nachgewiesen. Die Reaktionen, die für eine cis-Konfiguration typisch gewesen wären(Bildung eines Acetonides, Farbreaktion mit Kaliumtetramethylosmat), waren negativ verlaufen.



XX

Germin (XXIa)[16], Zygadenin (XXIb)[17] und Protoverin (XXIc)[18] bilden Acetonide an der cis-konfigurierten α-Glykolgruppe

---

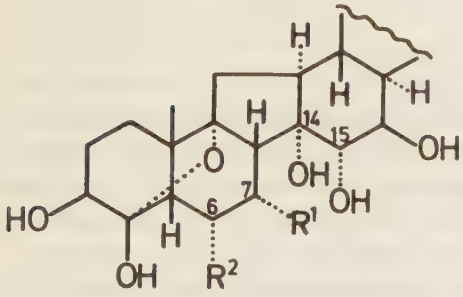
15) S.M.KUPCHAN, N.GRUENFELD, N.KATSUI, J.med.pharmac. Chem. 5, 690 (1962).

16 a) L.C.CRAIG, W.A.JACOBS, J.biol.Chemistry 148, 57 (1943).
b) M.KUPCHAN, C.R.NARAYANAN, J.Amer.chem.Soc. 81, 1913 (1959).

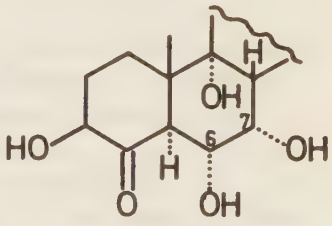
17) S.M.KUPCHAN, J.Amer.chem.Soc. 81, 1925 (1959).

18 a) W.A.JACOBS, L.C.CRAIG, J.biol.Chemistry 149, 271 (1943).
b) S.M.KUPCHAN, C.I.AYRES, M.NEEMAN, R.H.HEUSLER, T.MASAMUNE, S.RAJAGOPALAN, J.Amer.chem.Soc. 82, 2242 (1960); s. auch dort zitierte Arbeiten.

C-14/C-15, Isoprotoverin (XXII)[18] zusätzlich noch an der cis-α-Glykolgruppe C-6/C-7. Eine Ausnahme macht Veracevin (I): Es besitzt an C-12/C-14 eine cis-α-Glykolgruppe; es ist von diesem Alkamin aber kein Acetonid bekannt[10 b]. Die cis-Ständigkeit dieser beiden Hydroxylgruppen wurde von KUPCHAN[19] über die isomeren 9,12,14- und 12,14,17-Orthoacetate von Cevagenin (II) bewiesen.



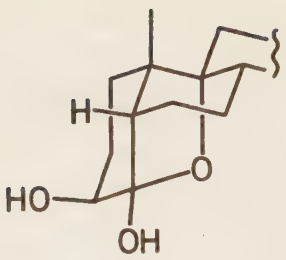
XXI a: R^1 = OH, R^2 = H
b: R^1 = H , R^2 = H
c: R^1 = OH, R^2 = OH



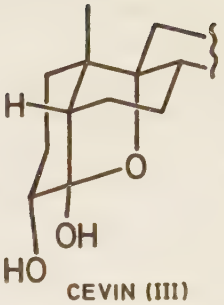
XXII

Obwohl die Hydroxylgruppen an C-3/C-4 in allen vier genuinen "Hemiketal-Alkaminen" (Veracevin, Germin, Zygadenin und Protoverin) ebenfalls zueinander cis-ständig sind, reagieren auch sie nicht mit Aceton. Für Veracevin und sein alkalisches Umlagerungsprodukt Cevin sind erst relativ spät experimentelle Arbeiten über die absolute Konfiguration der Hydroxyhemiketalstruktur in Ring A ausgeführt worden. Bisher wurde nur auf Grund der unterschiedlichen Stabilität der Alkamine gegen Alkali auf die bekannte Konfiguration geschlossen[1]; und zwar sollte danach Veracevin (I) die instabile ß-axiale, Cevin (III) die stabile α-äquatoriale Hydroxylgruppe an C-3 besitzen.

19) S.M.KUPCHAN, J.Amer.chem.Soc. 77, 686 (1955).



VERACEVIN (I)



CEVIN (III)

Zwei sehr verschieden durchgeführte Arbeiten bestätigen diese Annahme. EELES[20] hat mittels einer Röntgenstrukturanalyse von Cevin nachgewiesen, daß die Hydroxylgruppe an C-3 im Kristall äquatorial orientiert ist und daß die Ringe A und B etwas aus der normalen Sesselform herausgedreht sind. Dies ist aufgrund der Spannung, die die 4,9α-Aetherbrücke in das Ringsystem einbringt, auch verständlich. Zum gleichen Ergebnis gelangten AUTERHOFF und MÖHRLE[21]. Sie beobachteten die Bildung des Nitrates des Aldehydo-γ-laktons (IX) in 90proz. Ausbeute bei der Perjodatspaltung von Cevinnitrat, aber nur in 45proz. Ausbeute bei der Spaltung von Veracevinnitrat. Den Unterschied in den Ausbeuten erklärten sie mit den unterschiedlichen Reaktionsfähigkeiten der α-Glykolgruppe an C-3/C-4 in Cevin und Veracevin. Da nämlich eine diäquatoriale trans-Glykolgruppierung schneller mit Perjodat reagiert als eine axial-äquatoriale cis-Gruppierung, wird bei Angebot von nur einem Äquivalent Perjodsäure das Alkamin mit der erstgenannten Anordnung fast nur an dieser Stelle, das Alkamin mit der letztgenannten Glykolgruppierung noch an einer anderen Stelle, zwischen C-12 und C-14, gespalten werden. Diese Nebenreaktion erniedrigt natürlich die Ausbeute an Aldehydo-γ-lakton (IX). Di-

20) W.T.EELES, Tetrahedron Letters 7, 24 (1960).
21) H.MÖHRLE, H.AUTERHOFF, Arch.Pharmaz. 293, 813 (1960).

tertiäre Glykolgruppen (C-12/C-14) sind im allgemeinen schwerer mit Perjodat umzusetzen.

Die ß-äquatoriale Lage des Hydroxyls an C-4 ist durch die 4,9α-Aetherbrücke festgelegt. Aus den obigen Versuchen geht dann hervor, daß die Hydroxylgruppe an C-3 in Cevin α-äquatorial (entspr. diäquatoriale trans-Glykolgruppe), in Veracevin ß-axial (entspr. axial-äquatoriale cis-Glykolgruppe) angeordnet ist.

Zum gleichen Ergebnis gelangt man bei der Betrachtung der Kernresonanzspektren[22] von Veracevin und Cevin bzw. deren Acetaten, aufgenommen in Tetradeuteromethanol und Deuterochloroform, das mit Deuteriumoxid versetzt wurde, um die störenden Signale der Hydroxylprotonen zu entfernen (siehe Abb. 1, Seite 16).

An starren Cyclohexanderivaten, die in der Sesselkonformation vorliegen, absorbieren axial- und äquatorialständige Protonen bei verschiedenem Feld. Bei Steroidalkoholen[23] tritt ein Proton, das gemeinsam mit der Hydroxylgruppe an einem Kohlenstoffatom sitzt, im Bereich von τ = 5,5 - 6,5 ppm in Resonanz[24]. Wird die Hydroxylgruppe acetyliert, so verschiebt sich das Signal des genannten Protons um 1,0 - 1,1 ppm zu tieferem Feld[24]. Ist dieses Proton axial orientiert, so liegt sein Signal im Spektrum bei höherem Feld als das des entsprechenden äquatorial konfigurierten[24), 25]. Aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen dieser Protonensignale kann auf die Kon-

---

22) H.SUHR, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, Springer-Verlag, Berlin 1965.

23) N.S.BHACCA, D.H.WILLIAMS, Applications of NMR-Spectroscopy in organic Chemistry, Holden-Day Inc., San Francisco-London-Amsterdam 1966.

24 a) J.N.SHOOLERY, M.T,ROGERS, J.Amer.chem.Soc. 80, 5121 (1958).

b) Y.KAWAZOA, Y.SATO, T.OKAMOTO, K.TSUDA, Chem.pharmac. Bull.(Tokyo) 11, 328 (1963).

25) R.U.LEMINEUX, R.K.KULLNIG, H.J.BERNSTEIN, W.G.SCHNEIDER, J.Amer.chem.Soc. 80, 6098 (1958).

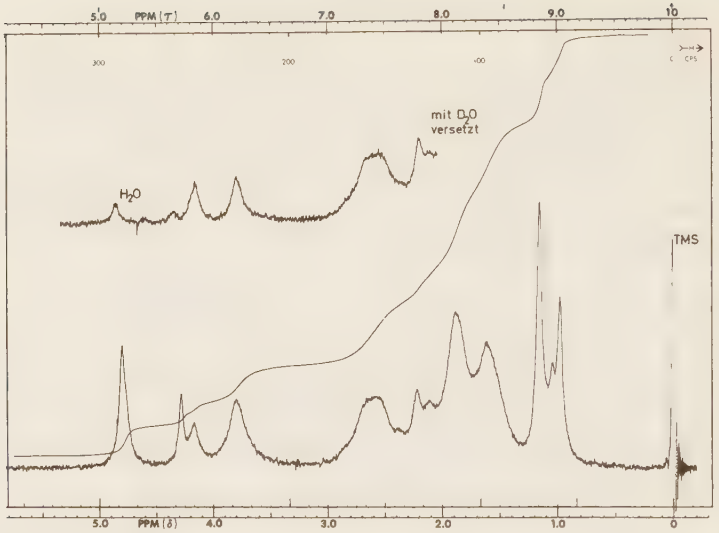


Abb. 1a: NMR-Spektrum von Veracevin in $CDCl_3$

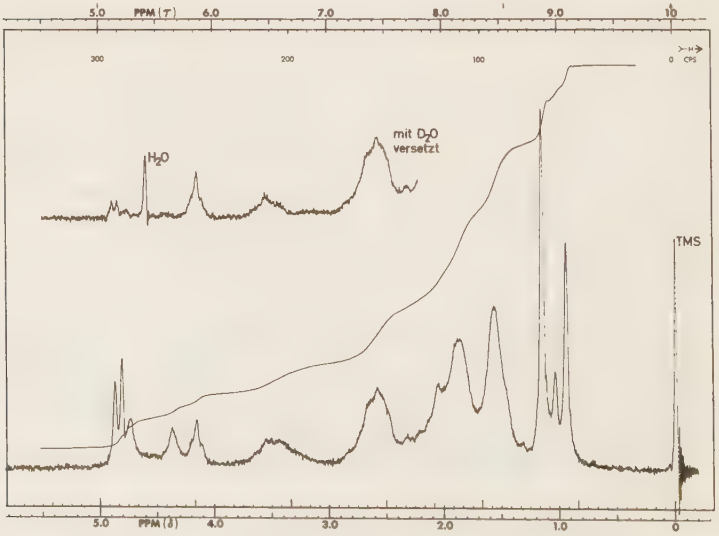


Abb. 1b: NMR-Spektrum von Cevin in $CDCl_3$

figuration der Hydroxyl- bzw. Acetylgruppen epimerer Steroidalkohole geschlossen werden.

Ein weiteres Kriterium für die Zuordnung der Konfiguration stellt die Bandenbreite des Signals dar. Diese ist abhängig von der Zahl und Orientierung der Nachbarprotonen. Sie setzt sich aus den einzelnen Kopplungskonstanten zusammen. Die Werte dieser Konstanten[25), 26)] betragen für eine Kopplung benachbarter diaxialer Protonen J_{aa} = 8 - 15 Hz, für eine Kopplung zwischen einem axialen und einem äquatorialen Proton sowie zwischen zwei äquatorialen Protonen $J_{ae} = J_{ee}$ = 2,5 - 5,5 Hz (Abb. 2).

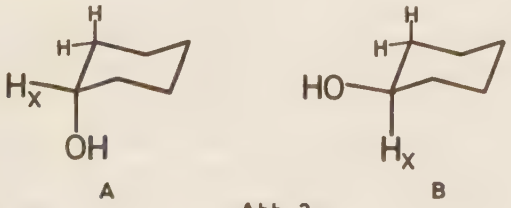


Abb. 2

Die Bandenbreite eines äquatorialen Protons (H_x in A, Abb. 2) wird nach FELTKAMP, FRANKLIN, THOMAS und BRÜGEL[27)] bei 1/6 der maximalen Bandenhöhe, die eines axialen Protons (H_x in B, Abb. 2) bei 1/4 der maximalen Bandenhöhe gemessen.

In den Kernresonanzspektren der Alkamine Veracevin und Cevin, die sich nur in der Stellung der Hydroxylgruppe an C-3 unterscheiden, erscheinen im Bereich von τ = 5,83 bis 6,49 ppm zwei Signale für jeweils ein Proton. Diese sind zweifellos den beiden Protonen an C-3 und C-16 zuzuordnen; denn die zum tertiären Stickstoff α-ständigen

26) D.H.WILLIAMS, N.S.BHACCA, J.Amer.chem.Soc. 86, 2742 (1964).
27) H.FELTKAMP, N.C.FRANKLIN, K.D.THOMAS, W.BRÜGEL, Liebigs Ann.Chem. 683, 64 (1965).

Protonen, deren Signale ebenfalls zu tiefem Feld verschoben werden, liegen für cis- und trans-Chinolizidine zwischen τ = 7,0 und 8,3 ppm[28)], also außerhalb des Bereichs für die obengenannten Protonen. Nach Acetylierung der Hydroxylgruppen sind die Signale für die entsprechenden Protonen an C-3 und C-16 zu tieferem Feld verlagert und treten im Bereich von τ = 4,31 - 5,29 ppm in Resonanz.

In Tabelle 1 sind die chemischen Verschiebungen und Bandenbreiten der Signale für die Protonen an C-3 und C-16 wiedergegeben. Diese Signale stellen den X-Teil im Spektrum des ABX-Systems der C-2/C-3- und C-15/C-16-Gruppierungen dar.

Die Protonen an C-3 und C-16 haben jeweils eine benachbarte Methylengruppe mit einem axialen und einem äquatorialen Proton. Da die Hydroxylgruppe an C-16 in beiden Alkaminen ß-axial orientiert ist, muß das Signal für das äquatoriale C-16-Proton bei Veracevin, seinen 3-Mono- und 3,4-Diacetaten sowie bei Cevin mit seinen analogen Acetaten an etwa derselben Stelle in den Kernresonanzspektren zu sehen sein und die Breite einer äquatorial-axialen und diäquatorialen Kopplung besitzen ($J_{ea} + J_{ee}$ = 5 - 11 Hz). Aus Tab. 1 geht hervor, daß solche Signale bei τ = 5,835 $\pm$ 0,065 ppm (gemessen in CD_3OD) bzw. τ = 5,855 $\pm$ 0,015 ppm (gemessen in $CDCl_3 + D_2O$) mit einer Bandenbreite zwischen 8 und 11 Hz gefunden werden. Die Bandenbreite der Signale, die nicht immer aufgelöste Triplettstrukturen besitzen, wurde gemäß[27)] bei 1/6 der maximalen Bandenhöhe bestimmt. Ist die Hydroxylgruppe wie in den 3,4,16-Triacetaten acetyliert, so wird das Signal des äquatorialen C-16-Protons um 1,06 $\pm$ 0,025 ppm (gemessen in CD_3OD) bzw. um 1,215 $\pm$ 0,01 ppm (gemessen in $CDCl_3 + D_2O$) zu tieferem Feld verschoben.

---

28 a) F.BOHLMANN, D.SCHUMANN, H.SCHULZ, Tetrahedron Letters 3, 173 (1965).
b) F.BOHLMANN, D.SCHUMANN, Ch.ARNDT, Tetrahedron Letters 31, 2705 (1965).

Proton an	C-3		C-3		C-16		C-16	
Spektren-Daten	Chem.Verschiebung τ		Bandenbreite (Hz)		Chem.Verschiebung τ		Bandenbreite (Hz)	
Lösungsmittel	CD_3OD	$CDCl_3$ $+D_2O$	CD_3OD	$CDCl_3$ $+D_2O$	CD_3OD	$CDCl_3$ $+D_2O$	CD_3OD	$CDCl_3$ $+D_2O$
Veracevin	6,27	6,22	8-9	9-10	5,83	5,84	9	9-10
Veracevin-3-monoacetat	-	5,09	-	9-10	-	5,87	-	10-11
Veracevin-3,4-diacetat	4,33	4,34	8-9	9	5,77	5,86	9	9-10
Veracevin-3,4,16-triacetat	4,41	4,31	9	10-11	4,80	4,63	8-9	10
Cevin	6,49	6,49	18-19	20	5,83	5,84	8	10
Cevin-3-monoacetat	5,22	5,29	15-16	16-17	5,83	5,87	9-10	10
Cevin-3,4-diacetat	4,70	4,64	17-18	17	5,90	5,87	9	9-10
Cevin-3,4,16-triacetat	4,70	4,64	14-15	16-17	4,75	4,65	9	9
Veracevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetat	-	4,17	-	9	-	4,67	-	18
Cevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetat	-	4,66	-	20	-	4,66	-	17

Tabelle 1.

Das zweite Signal tritt in den Spektren von Veracevin und Cevin nicht an derselben Stelle auf. Es ist in beiden Fällen dem Proton an C-3 zuzuschreiben und liegt für Vera-

cevin um 0,22 ppm (gemessen in CD_3OD) bzw. um 0,27 ppm (gemessen in $CDCl_3 + D_2O$) bei tieferem Feld als für Cevin (Tab. 1). Dies bedeutet, daß in Veracevin ein äquatoriales und in Cevin ein axiales Proton an C-3 steht, daß also die 3-Hydroxylgruppe in Veracevin ß-axial und in Cevin α-äquatorial orientiert ist.

Die Acetylierung der 3-Hydroxylgruppe bringt eine Tieffeldverschiebung um 1,13 ppm (gemessen in $CDCl_3 + D_2O$) für Veracevin bzw. um 1,27 ppm (gemessen in CD_3OD) und 1,20 ppm (gemessen in $CDCl_3 + D_2O$) für Cevin mit sich. Liegt auch die hemiketalische Hydroxylgruppe an C-4 in acetyliertem Zustand vor, so erfolgt eine zusätzliche Verlagerung des C-3-Protonensignals um 0,52 - 0,78 ppm zu tieferem Feld. Diese Erscheinung ist möglicherweise auf eine Veränderung der Elektronenkonfiguration am C-3-Proton durch Wechselwirkungen zwischen den beiden benachbarten Acetylgruppen an C-3 und C-4 zurückzuführen. Werden die τ-Werte der C-3-Protonensignale, die zu den entsprechenden Veracevin- und Cevinacetaten gehören, miteinander verglichen, so findet man, daß für Veracevin ebenfalls eine Tieffeldverschiebung um 0,20 bis 0,37 ppm gegenüber Cevin charakteristisch ist. Daraus sind dieselben Schlüsse zu ziehen wie für die nicht acetylierten Basen.

Die C-3-Protonensignale stellen für Veracevin und Acetate ein nicht weiter aufgelöstes Duplett, für Cevin und Acetate ein mehr oder weniger gut aufgespaltenes Quadruplett dar. Die Gegenüberstellung der Bandenbreiten, die von diesen Signalen des Veracevins und Cevins einschließlich aller Acetate gefunden werden, führt zum gleichen Resultat wie der Vergleich der chemischen Verschiebungen. Für Veracevin und seine Acetate sollte die Breite einer äquatorial-axialen und diäquatorialen Kopplung ($J_{ea} + J_{ee} = 5 - 11$ Hz), für Cevin und seine Acetate die Breite einer diaxialen und

axial-äquatorialen Kopplung ($J_{aa} + J_{ae}$ = 12,5 - 21,5 Hz) festzustellen sein.

Da infolge der 4,9α-Sauerstoffbrücke ein größerer Unterschied in den chemischen Verschiebungen des axialen und äquatorialen Protons an C-2 zu erwarten ist, wird der axial-äquatorialen Kopplungskonstanten J_{ae} in Cevin bei äquatorial konfigurierter Hydroxylgruppe ein etwas größerer Wert J_{ae} = 4,5 - 6,5 Hz zugrunde gelegt[23), 26)]. Zusammen mit den Werten für Kopplungen benachbarter diaxialer Protonen (J_{aa} = 8 - 15 Hz) ergibt sich die oben berechnete Bandenbreite für das axiale C-3-Proton des Cevins. Für Veracevin und Acetate wurden die Bandenbreiten bei 1/6, für Cevin und Acetate bei 1/4 der maximalen Bandenhöhen gemessen[27)].

Aus Tab. 1 wird ersichtlich, daß die Bandenbreiten mit der theoretischen Forderung gut übereinstimmen und zusammen mit den chemischen Verschiebungen der Signale die bekannte Orientierung der 3-Hydroxylgruppen in Veracevin und Cevin bestätigen.

Die Bildung des D-Orthoacetates führt zu einer starken Verbreiterung des C-16-Protonensignals (Tab. 1). In Veracevin- und Cevin-3,4,16-triacetat beträgt die Kopplung des unscharf aufgespaltenen Tripletts für das C-16-Proton etwa J = 3 Hz. Nach der von KARPLUS[29)] aufgestellten Beziehung zwischen der Größe der Kopplungskonstanten und dem Winkel vicinaler Protonen entspricht der Konstanten J = 3 Hz ein Winkel von ungefähr 55° (Abb. 3 A).

---

29) M.KARPLUS, J.chem.Physics 30, 11 (1959).

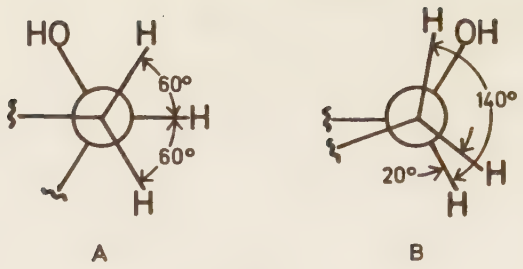
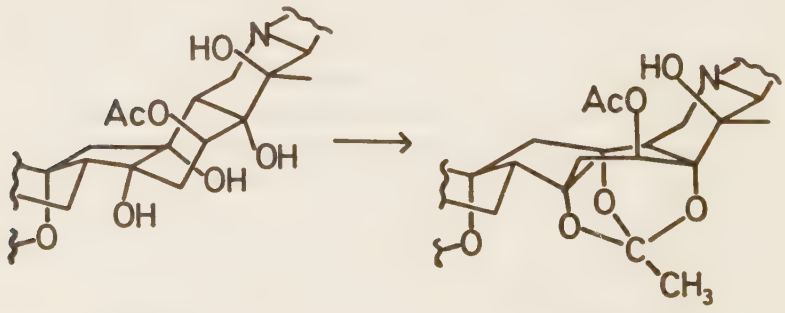


Abb. 3: Newman-Projektionen von C-15/C-16 des Ringes D in der Sessel- und Twist-Boot-Konformation.

Diese Winkeleinstellung zwischen den Protonen der 15-Methylengruppe einerseits und dem Proton an C-16 andererseits steht mit der Sesselkonformation in Einklang.

ITÔ, STOTHERS und KUPCHAN[30] stellen eine Veränderung in der chemischen Verschiebung des C-21-Methylprotonensignals bei verschiedenen Alkaminen fest, wenn eine D-Orthoacetatgruppierung eingeführt wird. Sie erklären diese Erscheinung mit dem Übergang der Sesselkonformation des Ringes D in eine Twist-Boot-Konformation, die bei allen D-Orthoacetaten vorliegen soll.



30) S.ITÔ, J.B.STOTHERS, S.M.KUPCHAN, Tetrahedron (London) 20, 913 (1964).

Bei diesem Übergang ändern sich auch die Winkel zwischen den Protonen an C-15 und C-16. Sie betragen in der Twist-Boot-Konformation etwa 20° und 140° (Abb. 3 B). Die Beziehung nach KARPLUS gibt für solche vicinalen Winkel eine Kopplungskonstante von J = 7 - 7,5 Hz an. Das gut aufgespaltene Triplett des C-16-Protonensignals in den NMR-Spektren von Veracevin- und Cevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetat zeigt eine Konstante von J = 8 Hz. Berechneter und gemessener Wert stimmen gut überein und bestätigen den Konformationswechsel bei der Bildung des D-Orthoacetates.

2 a. Die cis-9α-Hydroxy-4-ketostruktur von Veracevin und Cevin

Die Bedingungen, die zu einem dichroistisch aktiven Molekül[31)] führen - inhärent dissymmetrischer Chromophor oder ein durch die chirale Umgebung in der Symmetrie seiner Elektronenverteilung gestörter Chromophor[32)] -, sind bei der α-Hydroxy-Hemiketalform des Veracevins und Cevins oberhalb der Absorptionsgrenze von 240 nm nicht gegeben. Werden konzentriertere Lösungen von Veracevin und Cevin auf ihre dichroistische Aktivität untersucht, so findet man aber positive Cotton-Effekte (CE) bei 294 nm und 273 nm (Abb. 4a).

---

31 a) C.DJERASSI, Optical Rotatory Dispersion, Applications to Organic Chemistry, Mc Graw-Hill-Book Co., New York 1960.
b) P.CRABBE, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Holden-Day, San Francisco-London-Amsterdam 1965.

32) A.MOSCOWITZ, Tetrahedron (London) 13, 48 (1961).

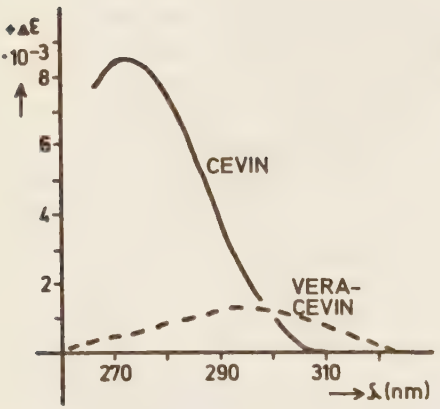


Abb. 4a: Circulardichroistische Kurven von Veracevin und Cevin

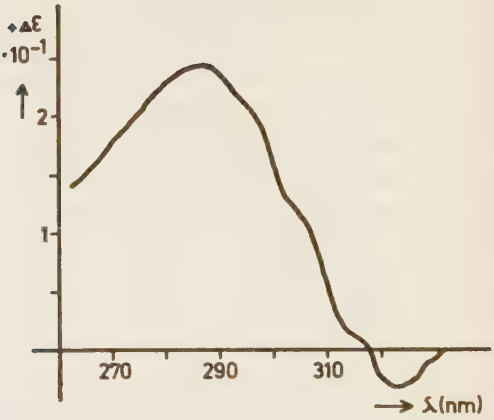
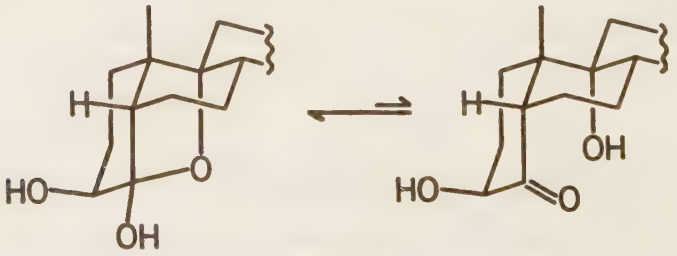


Abb. 4b: Circulardichroistische Kurve von Koprostan-4-on

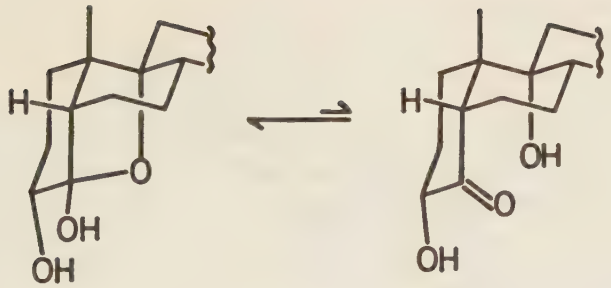
Dies läßt vermuten, daß Veracevin (I) in Lösung in einem Gleichgewicht zwischen der 3ß,4ß-Dihydroxy-4,9α-epoxy- (Hemiketal) und der dichroistisch aktiven 3ß,9α-Dihydroxy-4-ketoform (Ketolform) vorliegt. Für Cevin (III) existiert das entsprechende Gleichgewicht zwischen der 3α,4ß-Dihydroxy-4,9α-epoxy- (Hemiketal) und der 3α,9α-Dihydroxy-4-ketoform (Ketolform). Die Gleichgewichte sind in beiden Fällen stark zu den Hemiketalformen verschoben.



I VERACEVIN XVIII

3ß,4ß-Dihydroxy-4,9α-epoxyform (Hemiketalform)

3ß,9α-Dihydroxy-4-ketoform (Ketolform)



III CEVIN XIX

3α,4ß-Dihydroxy-4,9α-epoxyform (Hemiketal-form)

3α,9α-Dihydroxy-4-keto-form (Ketolform)

Die Vorzeichen der CE der Ketolformen von Veracevin und Cevin stimmen mit der Oktantenregel[33] und dem CE von Koprostan-4-on überein (Abb. 5).

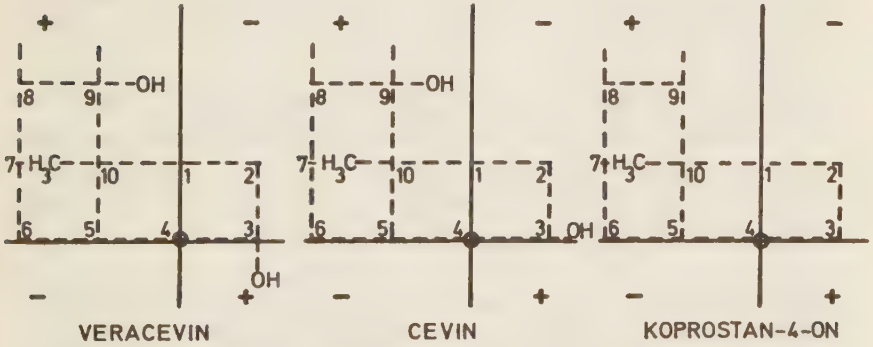
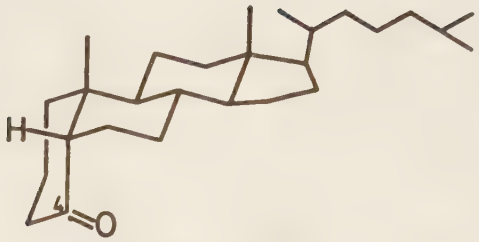


Abb. 5: Oktantenprojektionen

Das Koprostan-4-on (XXVa) erzeugt als ein A/B cis-verknüpftes 4-Keto-Steroid einen positiven Cotton-Effekt

33) W.MOFFITT, R.B.WOODWARD, A.MOSCOWITZ, W.KLYNE, C. DJERASSI, J.Amer.chem.Soc. 83, 4013 (1961).

bei 287 nm (Abb. 4b).



XXVa

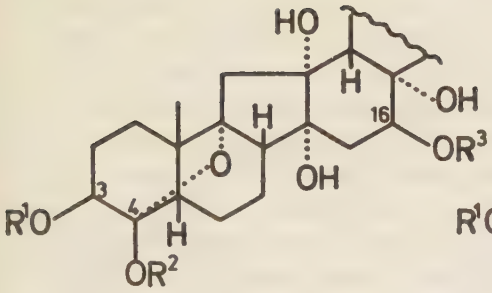
Der Nachweis, daß Veracevin und Cevin im Gleichgewicht mit den Hemiketalformen jeweils entsprechende Ketolformen ausbilden können, stellt eine Stütze des von BARTON, JEGER, PRELOG und WOODWARD[1] angegebenen Umlagerungsmechanismus von Veracevin zum Cevin dar. Sie hatten mit den cis-α-Ketolen XVIII und XIX bereits das Auftreten solcher Strukturen postuliert.

Das Auftreten der cis-4-Ketolform im Gleichgewicht mit der Hemiketalform erklärt auch das reduktive Verhalten von Cevin gegenüber Fehling'scher und ammoniakalischer Silbernitratlösung; diese Beobachtung ist schon früher von FREUND und SCHWARZ[34] gemacht worden.

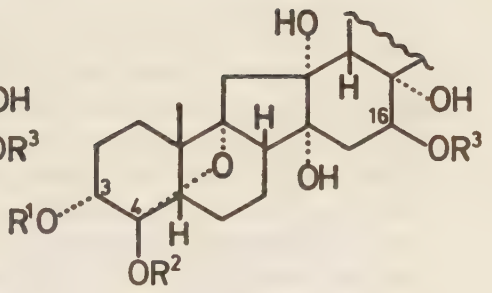
Um aber nun dieses Hemiketal-Ketol-Gleichgewicht genauer untersuchen und bestätigen zu können, wurden verschiedene Acetate von Veracevin und Cevin dargestellt und auf ihre dichroistische Aktivität untersucht.

---

34) M.FREUND, H.P.SCHWARZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 800 (1899).



VERACEVIN (I)



CEVIN (III)

	CE	λ(nm)	Δε	Θ	Lösungs-mittel
Veracevin (I)					
R^1,R^2,R^3=H	pos.	294	$1,25\cdot10^{-3}$	4,12	Aethanol
R^1=Ac;R^2,R^3=H	pos.	292	$7,72\cdot10^{-3}$	25,4	Aethanol
R^1,R^2=Ac;R^3=H	-x)	-	-	-	Aethanol
R^1,R^2,R^3=Ac	-	-	-	-	Aethanol
Cevin (III)					
R^1,R^2,R^3=H	pos.	273	$8,55\cdot10^{-3}$	28,2	Aethanol
R^1=Ac;R^2,R^3=H	pos.	283	$6,20\cdot10^{-3}$	20,5	Aethanol
R^1,R^2=Ac;R^3=H	-x)	-	-	-	Aethanol
R^1,R^2,R^3=Ac	-	-	-	-	Aethanol
Koprostan-4-on (XXVa)	pos.	287	$2,43\cdot10^{-1}$	803	Aethanol

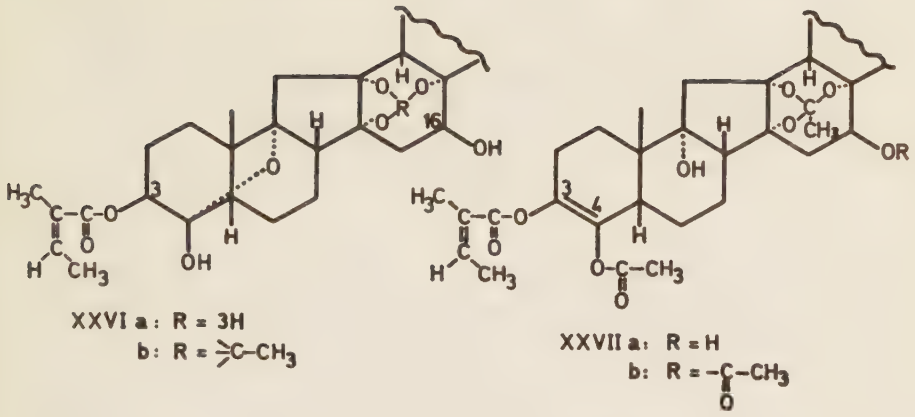
x) - bedeutet keinen Effekt

Tabelle 2.

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, daß diejenigen Veracevin- bzw. Cevinbasen, die an der C-4-Hydroxylgruppe der Hemi-

ketalform acetyliert sind (R^2 = Ac), keinen CE zeigen, während die am C-4-Hydroxyl nicht acetylierten Basen (R^2 = H) einen positiven besitzen. Dies ist zu erwarten, da die Acetylierung der C-4-Hydroxylgruppe die dichroistisch nicht aktive Hemiketalform fixiert, wohingegen die nicht acetylierten und die am C-3-Hydroxyl monoacetylierten Basen die entsprechenden Ketolformen ausbilden können. Damit ist auch gleichzeitig ausgeschlossen, daß der positive CE von Veracevin bzw. Cevin von einem anderen Chromophor als der Ketogruppe mit dem normalen Absorptionsbereich von 280 nm bis 300 nm hervorgerufen wird. Auch Verunreinigungen von Cevagenin sind nicht in Betracht zu ziehen, da diese 4-Keto-3ß-ol-5α-H-base (A/B trans verknüpft) einen negativen CE (λ_{max} = 283 nm, $\Delta\varepsilon$ = - 1,83, Θ = - 6050 in Aethanol) verursacht.

BARTON, BROOKS und de MAYO[7] stießen bei der Infrarotspektroskopie von verschiedenen Cevadin-orthoacetat-acetaten auf einen interessanten Befund. Cevadin (XXVIa) und Cevadin-orthoacetat (XXVIb) zeigen normale Carbonylbanden für den Angelikasäurerest. Ebenso liegt die CO-Bande der 16-Acetylgruppe in XXVIIb wie erwartet. Cevadin-orthoacetat-4-monoacetat (XXVIIa) und -4,16-diacetat (XXVIIb) aber weisen im Infrarotspektrum für die CO-Banden des Angelikasäurerestes und der 4-Acetylgruppe eine charakteristische Verschiebung um 15 bis 20 cm^{-1} bzw. 24 bis 27 cm^{-1} auf.



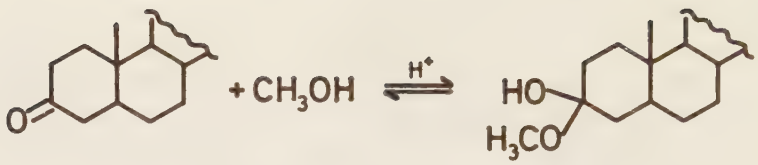
XXVI a: R = 3H
b: R = >C-CH3

XXVII a: R = H
b: R = -C-CH3
O

Die Autoren erklären dieses Verhalten mit der möglichen Bildung einer Endiol-Gruppierung zwischen C-3 und C-4 in XXVII. Somit ginge die 4,9α-Sauerstoffbrücke der Hemiketalgruppe bei der Acetylierung der C-4-Hydroxylgruppe in Cevadin auf und dies wäre ein weiterer Hinweis dafür, daß sie relativ labil ist.

In der Literatur sind Beispiele beschrieben, wie mittels Infrarot- (IR) - und optischer Rotationsdispersions- (ORD) - Messungen die Bildung eines Hemiketals erkannt werden konnte. DJERASSI und Mitarbeiter[35)] beobachteten, daß bei Zugabe von Salzsäure zu methanolischen Lösungen gewisser alicyclischer Ketone wie XXVIII A die Amplituden ihrer ORD-Kurven stark verändert wurden. Sie deuteten diese Erscheinung mit der Bildung einer Hemiketalstruktur XXVIII B, die nicht mehr dichroistisch aktiv ist.

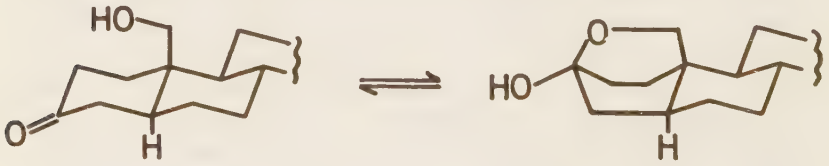
35a) C.DJERASSI, L.A.MITSCHER, B.J.MITSCHER, J.Amer.chem. Soc. 81, 947 (1959).
b) C.DJERASSI, Tetrahedron (London) 13, 13 (1961).



A XXVIII B

Da diese Reaktion stark von sterischen und konformativen Faktoren (z. B. von α-Alkylsubstituenten, Ringgröße des Ketons, Entstehung von 1,3-diaxialen Wechselwirkungen bei der Hemiketalbildung) abhängig ist, stellt die Größe der Veränderungen der ORD-Amplitude nach Zufügen von Säure ein Maß für die sterische Umgebung der Ketogruppe dar.

Über die Bildung einer intramolekularen Hemiketalform in Hydroxysteroidketonen berichteten CRABBÉ und Mitarbeiter[36].



A XXIX B

Sie fanden zwar im IR-Spektrum der Verbindung XXIX keine CO-Bande für ein sechsgliedriges Ringketon, konnten aber durch ORD-Messungen in Lösungsmitteln verschiedener Polarität feststellen, daß das Hydroxysteroidketon XXIX in einer offenen (A) und einer geschlossenen Form (B) existieren kann, und daß das Keto-Hemiketalgleichgewicht lösungsmittelabhängig ist.

---

36 a) P.CRABBÉ, L.H.KNOX, A.D.CROSS, zitiert aus Lit. 31 b).
b) S.HIRAI, Chem.pharmac.Bull.(Tokyo) 9, 854 (1961); W.NAGATA, S.HIRAI, H.ITAZAKI, K.TAKEDA, J.org.Chemistry 26, 2413 (1961).

2 b. Die Konformation des Ringes A in Veracevin und Cevin.

Aus den Lagen und Größen der Absorptionsmaxima in den circulardichroistischen (CD)-Spektren von Veracevin und Cevin bzw. deren 3-Monoacetaten können Aussagen über die Konfiguration und Konformation des Ringes A in den cis-4-Ketolformen gemacht werden.

COOKSON und DANDEGAONKER[37 a)] und davon unabhängig BAUMGARTNER und TAMM[37 b)] fanden, daß bei einem starren sechsgliedrigen Ringketon die ultraviolette Absorptionsbande der Carbonylgruppe durch die Lage einer benachbarten Hydroxyl- oder Acetoxylgruppe auf eine gesetzmäßige Weise beeinflußt wird. Die Beobachtungen, die an Steroid-α-ketolen gemacht wurden, besagen, daß die CO-Bande bei 290 nm durch eine äquatorial angeordnete Hydroxylgruppe etwa um 5 - 12 nm, durch eine äquatoriale Acetoxylgruppe um 5 nm hypsochrom verschoben wird. Axiale Hydroxylgruppen bewirken eine bathochrome Verschiebung der ultravioletten Absorptionsbande um 15 - 23 nm, axiale Acetoxylgruppen um 7 - 11 nm. Dieser Gesetzmäßigkeit entspricht normalerweise auch das Verhalten von α-Ketolen bezüglich ihrer optischen Rotationsdispersion und ihres Circulardichroismus[38), 31 a), b)]. Axiale Substituenten verlagern das Maximum des CE zu größeren, äquatoriale Substituenten zu kleineren Wellenlängen. Auch hier besteht zwischen den Effekten einer freien und einer acetylierten Hydroxylgruppe nur ein quantitativer Unterschied.

Die beiden letztgenannten optischen Methoden bieten aber noch eine zusätzliche Unterscheidungsmöglichkeit zwischen konfigurativ isomeren alicyclischen α-Acetoxyketonen. Obwohl im allgemeinen der Drehungssinn bzw. das Vorzeichen

---

37 a) R.C.COOKSON, S.H.DANDEGAONKER, J.chem.Soc.(London) 1955, 352.
b) G.BAUMGARTNER, Ch.TAMM, Helv.chim.Acta 38, 441 (1955).
38) C.DJERASSI, O.HALPERN, V.HALPERN, O.SCHINDLER, Ch. TAMM, Helv.chim.Acta 41, 250 (1958).

des CE durch Einführung eines zur CO-Gruppe α-ständigen Substituenten nicht geändert wird, besteht doch eine gesetzmäßige Beeinflussung der ORD- bzw. CD-Amplitude des Ketons. Entsprechend der Oktantenregel[33] und den Ergebnissen später durchgeführter Untersuchungen[39] verändern äquatoriale Acetoxygruppen die Größe des CE kaum gegenüber unsubstituierten, starren Sechsringketonen, da diese Substituenten ziemlich genau in der waagrechten Knotenebene liegen (Abb. 6).

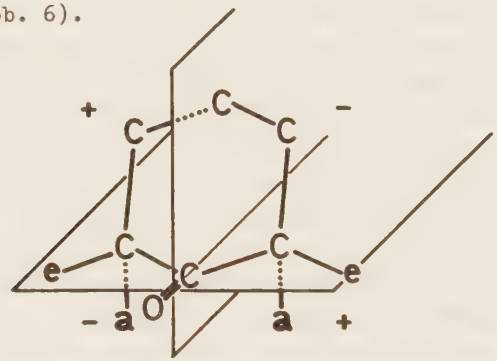


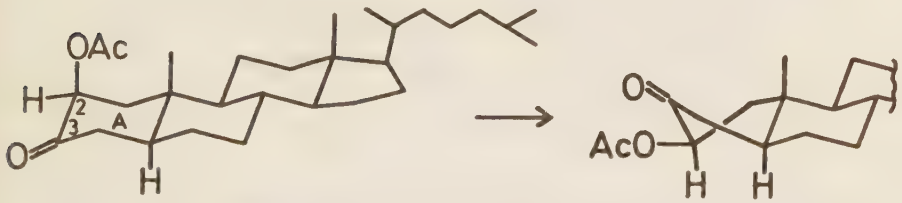
Abb. 6: Die Lage des Cyclohexanons in den vier hinteren Oktanten.

Zur Carbonylgruppe α-ständige, axiale Acetoxygruppen aber bewirken eine Änderung der ORD- und CD-Amplitude um mindestens 100%. Diese Substituenten können in beiden hinteren unteren Oktanten liegen und je nach Konstitution des Cyclohexanons den CE gegenüber unsubstituierten Ketonen vergrößern oder verkleinern. Bei α-Ketolen ist dieser Effekt nicht so sehr ausgeprägt, aber noch deutlich zu sehen.

Die bisher behandelten Einflüsse axialer oder äquatorialer Hydroxyl- und Acetoxylgruppen in α-substituierten starren Cyclohexanonen gelten nur, wenn das Ringketon in der reinen Sesselform vorliegt. Wird diese Konformation aber

39 a) W.KLYNE, Tetrahedron (London) 13, 29 (1961).
b) C.DJERASSI, W.KLYNE, J.chem.Soc. (London) 1963, 2390.

aus irgendwelchen Gründen verlassen, so treten bezüglich der Lage und Größe des CE charakteristische Veränderungen auf. WILLIAMSON und JOHNSON[40] haben z. B. mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie nachgewiesen, daß in 2ß-Acetoxy-cholestan-3-on (XXX) Ring A die Twist-Konformation besitzt; dies ist zu erwarten, da in der Sesselkonformation zwischen der 2ß-Acetoxy- und der 19ß-Methylgruppe 1,3-diaxiale Wechselwirkungen auftreten.



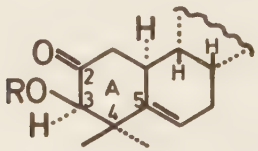
XXX

Das hat zur Folge, daß das erste Extrem der ORD-Kurve gegenüber dem 2α-Epimer mit der Acetoxylgruppe in äquatorialer Lage nicht zu längeren Wellenlängen, sondern um 15 nm zu kürzeren verschoben wird. Außerdem nimmt die Intensität des CE stark ab.

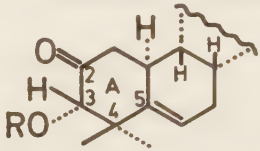
Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten SNATZKE, ENSLIN, HOLZAPFEL und NORTON[41] bei der Untersuchung epimerer Cucurbitacin-α-ketole (XXXIa und b). Mit Hilfe circulardichroistischer Messungen konnte nachgewiesen werden, daß die axiale 3ß-Acetoxygruppe der 2-Keto-4,4-dimethyl-Δ5-en-10α-H-Verbindung XXXIa (R = Ac) den Ring A veranlaßt, die Twist-Konformation einzunehmen. Denn auch hier liegt das Maximum der CD-Kurve um 6 nm bei kürzeren Wellenlängen als das der epimeren Verbindung XXXIb (R = Ac) mit der äquatorialen 3α-Acetoxygruppe. In der Twist-Konformation

40) K.L.WILLIAMSON, W.S.JOHNSON, J.Amer.chem.Soc. 83, 4623 (1961).
41) G.SNATZKE, P.R.ENSLIN, C.W.HOLZAPFEL, K.B.NORTON, J.chem.Soc. (London) 1967, Teil C, 972.

des Ringes A hat die 3ß-Acetoxygruppe in XXXIa dann mehr oder weniger äquatoriale Lage. Analoges gilt für die nicht acetylierten Verbindungen; bei den epimeren Cucurbitacin-α-ketolen liegt der CE für die "vertwistete" 3ß-Hydroxylverbindung XXXIa (R = H) sogar um 10 nm bei kürzeren Wellenlängen als der für die Verbindung mit der äquatorialen 3α-Hydroxylgruppe XXXIb (R = H).



XXXIa

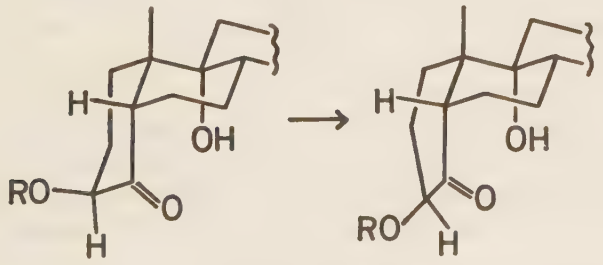


XXXIb

Entsprechend der weiter oben dargelegten Arbeiten[1), 20), 21)] und den kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen besitzt Veracevin an C-3 eine ß-axiale und Cevin eine α-äquatoriale Hydroxylgruppe. Die CE der offenen cis-4-Ketolformen sollten dann bei ungefähr 302 bis 310 nm für Veracevin bzw. bei 275 bis 282 nm für Cevin liegen, wenn die oben zitierten Inkremente axialer bzw. äquatorialer Hydroxylgruppen auf die Lage des dichroistischen Absorptionsmaximum der 4-Ketogruppe übertragen, Ring A der Ketolformen in der reinen Sesselkonformation angesehen und als unsubstituiertes Steroidketon das Koprostan-4-on mit dem CE bei 287 nm zugrunde gelegt wird. Für die entsprechenden acetylierten Alkamine lassen sich die Absorptionsmaxima zu 294 - 298 nm (Veracevin-3-monoacetat) und etwa 282 nm (Cevin-3-monoacetat) berechnen. Die tatsächlich gemessenen dichroistischen Absorptionsmaxima der freien und acetylierten Alkamine in der Ketolform sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Daraus wird ersichtlich, daß nur für Cevin-3-monoacetat der berechnete und der experimentell gefundene λ-Wert des CE im Spektrum übereinstimmen. Wenn in Cevin die C-3-Acetylgruppe äquatorial konfiguriert sein soll, ist die normale Lage des Absorptionsmaximum auch zu erwarten.

Für die anderen drei Verbindungen ergeben sich zwischen den kalkulierten und gefundenen Werten deutliche quantitative Unterschiede, die im folgenden diskutiert werden sollen.

Der CE für Veracevin bzw. sein 3-Monoacetat liegt um mehr als 10 nm bzw. mehr als 4 nm bei kürzeren Wellenlängen als theoretisch zu erwarten ist. Im Hinblick auf die bekannte Verschiebung[40), 41)] des Absorptionsmaximum zu kürzeren Wellenlängen durch "Vertwistung" eines Sechsringketons mit axialer α-Hydroxyl- bzw. α-Acetoxylgruppe ist zu folgern, daß Ring A der cis-4-Ketolformen des Veracevins bzw. seines 3-Monoacetats eine deutliche Verlagerung aus der reinen Sesselkonformation in Richtung auf eine Twist-Konformation erleidet, in der sich die ursprünglich axiale Lage der Hydroxyl- bzw. Acetylgruppe einer äquatorialen nähert.



XVIII (R=H,Ac)

Entsprechend der Oktantenprojektion[33)] (Abb. 7) sollte diese Konformationsänderung des Ringes A mit einer Abnahme des positiven CE verbunden sein, da die Twist-Konformation eines unsubstituierten Cyclohexanons selbst schon dissymmetrisch ist und einen negativen CE hervorruft[39 a), 42)].

42) C.DJERASSI, W.KLYNE, Proc.nat.Acad.Sci.USA 48, 1093 (1962).

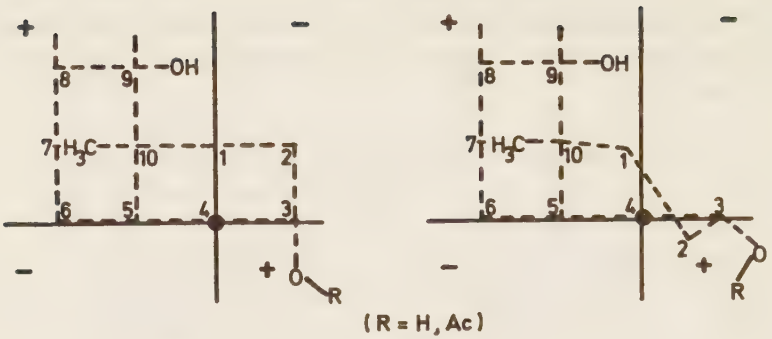
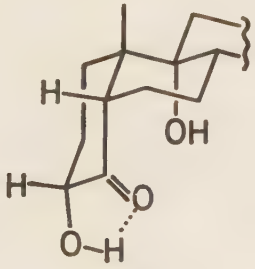


Abb. 7: Die Oktanten projektionen von Veracevin in der Sessel- und Twistkonformation.

Vergleicht man die Δε-Werte der beiden 3-Monoacetate von Veracevin und Cevin miteinander, so stellt man fest, daß die durch axiale Acetylgruppen erzeugte Erhöhung der CD-Amplitude einer Carbonylgruppe[33), 39)] um mindestens das Doppelte für Veracevin-3-monoacetat ausbleibt: Cevin-3-monoacetat hat ein Δε von + $6{,}20 \cdot 10^{-3}$, Veracevin-3-monoacetat dagegen nur ein Δε von + $7{,}72 \cdot 10^{-3}$. Unter der Voraussetzung, daß die Gleichgewichtslage zwischen den Hemiketal- und Ketolformen der beiden 3-Monoacetate sehr ähnlich ist, entspricht dieser Befund der oben geforderten Abnahme des positiven CE für Veracevin-3-monoacetat.

Beim 3-Monoacetat tritt gegenüber dem nicht acetylierten Veracevin eine Vergrößerung des positiven CE um das 6-fache auf. Da eine solch starke Erhöhung des CE durch Überführung einer Hydroxylgruppe in eine Acetoxylgruppe nicht zu erklären ist, muß eine Zunahme der Ketolform im Gleichgewicht mit der Hemiketalform bei Veracevin-3-monoacetat und vermutlich auch bei Cevin-3-monoacetat angenommen werden. Der Anteil der Ketolformen im Gleichgewicht beider 3-Monoacetate dürfte etwa das Fünffache des Ketolanteils im Veracevin-Gleichgewicht betragen.

Nach diesen Betrachtungen sollte für Cevin ein gegenüber Veracevin schwach, gegenüber seinem 3-Monoacetat stark verminderter CE beobachtet werden. Der $\Delta\varepsilon$-Wert von Cevin ist aber mit $+ 8{,}55 \cdot 10^{-3}$ sehr viel größer als der für Veracevin ($\Delta\varepsilon = + 1{,}25 \cdot 10^{-3}$) und für Cevin-3-monoacetat ($\Delta\varepsilon = + 6{,}20 \cdot 10^{-3}$). Das kann damit begründet werden, daß die cis-4-Ketolform von Cevin infolge einer Wasserstoffbrücke zwischen der äquatorialen 3α-Hydroxylgruppe und der 4-Ketogruppe stabilisiert wird und den Anteil der Hemiketalform im Gleichgewicht herabsetzt.



XIX

Eine solche Wasserstoffbrücke, die sich in Veracevin und beiden 3-Monoacetaten nicht ausbilden kann, würde auch die hypsochrome Verschiebung des dichroistischen Absorptionsmaximum[43] von 275 - 282 nm (berechneter Wert) nach 273 nm (gefundener Wert) gut erklären.

Beziffert man einen nach den Werten von Veracevin und Cevin-3-monoacetat kalkulierten $\Delta\varepsilon$-Wert für Cevin auf $+ 0{,}9 \cdot 10^{-3}$ bis $1{,}0 \cdot 10^{-3}$, so zeigt der tatsächlich gefundene $\Delta\varepsilon$-Wert ($\Delta\varepsilon = + 8{,}55 \cdot 10^{-3}$) eine Erhöhung des Anteils an der cis-Ketolform im Gleichgewicht um knapp eine Zehnerpotenz gegenüber Veracevin an.

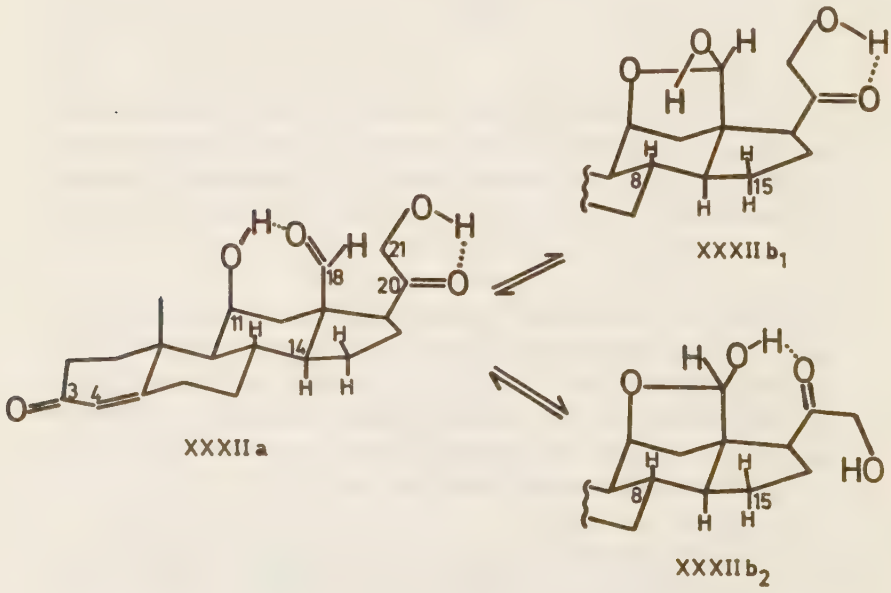
---

43 a) G.C.PIMENTEL, A.L.Mc CLELLAN, The Hydrogen Bond, W.H.Freeman and Company, San Francisco 1960.
b) A.E.GILLAM, E.S.STERN, An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry, E.Arnold-Verlag, London 1954.

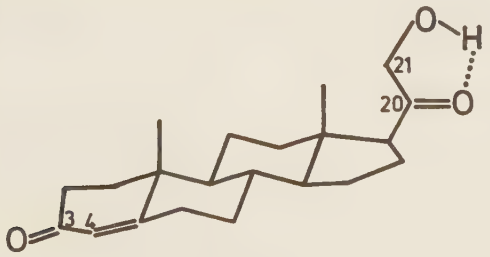
Da eine zur Carbonylgruppe α-ständige, äquatorial konfigurierte Hydroxylgruppe die Größe des CE kaum gegenüber unsubstituierten, starren Sechsringketonen beeinflußt, kann aus den Δε-Werten von Koprostan-4-on und Cevin direkt der prozentuale Anteil der cis-Ketolform im Hemiketal-Ketolgleichgewicht von Cevin berechnet werden. Dieser liegt bei 3 - 4% (Tab. 2). Die cis-Ketolform von Veracevin ist dann am Gleichgewicht mit ungefähr 0,5% beteiligt, die cis-Ketolform der beiden 3-Monoacetate mit 2 - 3%.

3 a. Die Hydroxyaldehydstruktur von Aldosteron

Aldosteron, ein Δ4-Pregnen-11ß,21-diol-3,18,20-trion (XXXII), steht im Gleichgewicht zwischen einer Hydroxyaldehyd- (a) und zwei verschiedenen Hemiacetalformen (b_1 und b_2)[2 b].



Die Hydroxyaldehydform (XXXIIa) besitzt außer der Δ4-En-3-on- und der 20-Ketogruppe noch einen Chromophor, der in den Hemiacetalformen XXXIIb$_1$ und b$_2$ fehlt, nämlich die 18-Aldehydgruppe. Es war nun die Frage, ob dieser Chromophor im CD-Spektrum getrennt zu sehen ist und damit der Nachweis der Hydroxyaldehydform im Gleichgewicht a⇌b erbracht werden kann. Dies wäre dann ein analoger Fall zum Hemiketal-Ketolgleichgewicht in Veracevin bzw. Cevin. Als Vergleichssubstanz diente Desoxycorticosteron (DOC), ein Δ4-Pregnen-21-ol-3,20-dion (XXXIII).



XXXIII

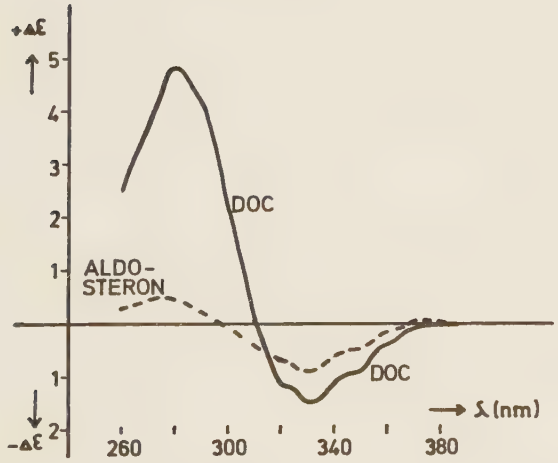


Abb. 8: CD-Kurven von DOC und Aldosteron, gemessen in Dioxan.

	Δ4-En-3-on-gruppe			20-Keto-gruppe			18-Aldehyd-gruppe		
Steroid	CE	λ(nm)	Δε	CE	λ(nm)	Δε	CE	λ(nm)	Δε
DOC	neg.	332	1,49	pos.	280	4,82	-	-	-
Aldo-steron	neg.	331	0,97	pos.	275	0,54	pos.	374	0,04

Tabelle 3.

Beide Steroide zeigen die typische, strukturierte Bande α,ß-ungesättigter Ketone bei 332 bzw. 331 nm[44] (Abb. 8/ Tab. 3).

Im CD-Spektrum von Aldosteron ist zum Unterschied von DOC außer dem CE der 20-Ketogruppe noch ein weiteres kleines Absorptionsmaximum zu beobachten. Es hat einen positiven CE und liegt bei 374 nm (Tab. 3). Aus der Kurvenform und der Tatsache, daß der negative CE normaler Δ4-En-3-ketosteroide im Mittel $\Delta\varepsilon = -1{,}35$[44] beträgt, beim Aldosteron aber um mehr als 1/4 vermindert ist, kann geschlossen werden, daß das Absorptionsmaximum bei 374 nm im CD-Spektrum von Aldosteron in Wirklichkeit größer ist und bei kürzeren Wellenlängen liegt. Bildet man in einem Absorptionsbereich von 380 - 300 nm die Differenz zwischen den Δε-Werten eines Δ4-En-3-ketosteroides (z. B. Δ4-Cholesten-3-on) ohne weiteren Chromophor ($\Delta\varepsilon_{max} = -1{,}35$) und den Δε-Werten von Aldosteron ($\Delta\varepsilon_{max} = -0{,}97$), so erhält man eine flach ansteigende und abfallende CD-Kurve mit positivem CE und einem $\Delta\varepsilon_{max}$ von ungefähr + 0,4 bei etwa 330 nm (Abb. 9).

44) G.SNATZKE, Tetrahedron (London) 21, 413, 421 und 439 (1965).

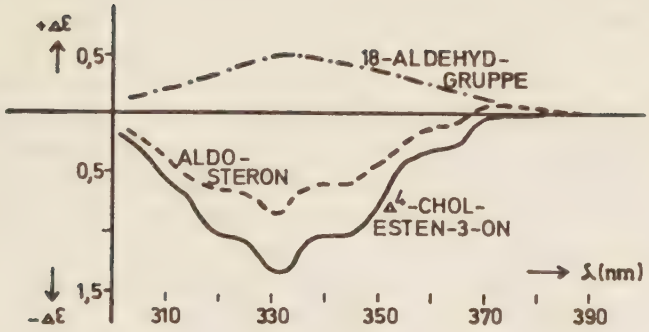


Abb. 9: Rechnerisch ermittelte CD-Kurve der 18-Aldehydgruppe in Aldosteron.

Eine anguläre Aldehydgruppe in Steroiden hat im Ultraviolettspektrum das Absorptionsmaximum bei ca. 310 nm[45]. Aus diesen Daten und dem Vergleich mit ORD-Kurven anderer C-18- oder C-19-Aldehydsteroide[31 a), b)] ergibt sich, daß die oben errechneten Werte einer angulären Aldehydgruppe in Steroiden entsprechen. Damit kann aus dem CD-Spektrum des Aldosterons die Hydroxyaldehydform XXXIIa im Gleichgewicht mit den Hemiacetalformen XXXII b_1 und b_2 nachgewiesen werden.

3 b. Die Konformation der 17ß-Acetylseitenkette in Aldosteron

Das dichroistische Absorptionsmaximum der 20-Ketogruppe in 17ß-Acetylsteroiden liegt normalerweise bei 290 nm[46].

---

45) A.I.SCOTT, Interpretation of the Ultraviolett Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford-London 1964; s. auch Lit. 2 b).

46) G.SNATZKE, H.PIEPER, R.TSCHESCHE, Tetrahedron (London) 20, 107 (1964).

Die hypsochrome Verschiebung bei DOC dürfte vermutlich auf die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke[43] zwischen der 20-Ketogruppe und dem 21-Hydroxylproton zurückzuführen sein (Tab. 3).

WELLMAN und DJERASSI[47] haben aufgrund theoretischer Überlegungen und durch CD-Messungen bei verschiedenen Temperaturen zwei bevorzugte Einstellungen der 17ß-Acetylseitenkette zum Steroidgrundkörper ermittelt (Abb. 10/11).

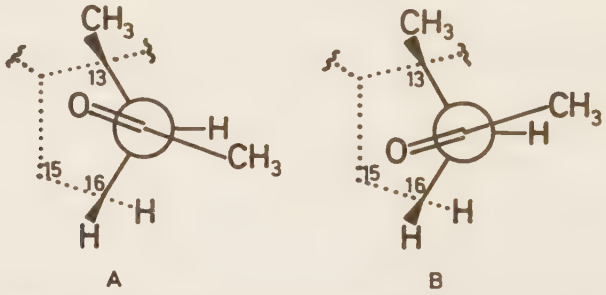


Abb. 10: Partialstrukturen, die Ring D und die 17ß-Acetylgruppe eines Steroides in der Newman-Projektion zeigen. Blickrichtung: Von C-20 nach C-17.

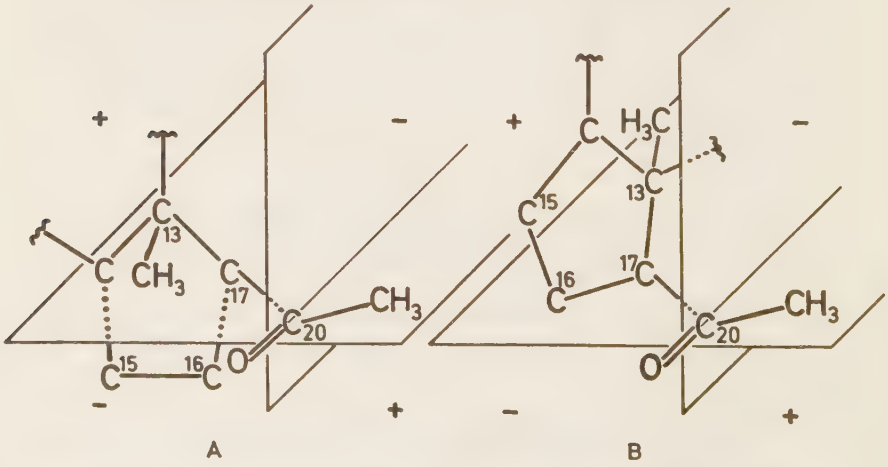


Abb. 11: Partialstrukturen, die Ring D und die 17ß-Acetylgruppe eines Steroides in den vier hinteren Oktanten zeigen.

47) K.M.WELLMAN, C.DJERASSI, J.Amer.chem.Soc. 87, 60 (1965).

Das Konformere A, bei dem C-13 im positiven, C-18 und besonders C-16 im negativen Oktanten liegen, ruft einen schwach negativen CE hervor. Das Konformere B erzeugt einen stark positiven CE, da sich der gesamte Steroidkörper im positiven Oktanten befindet. Diese Voraussage ist aufgrund der Oktantenregel[33] gemacht, die die genannten Autoren auf die Ketogruppe der 17ß-Acetylseitenkette von Steroiden anwenden. Normalerweise ist das Konformere B um ca. 1 Kcal/Mol energieärmer als A und daher stabiler; denn in A besteht eine Wechselwirkung zwischen der 20-Ketogruppe und der 18-Methylgruppe.

Der positive CE von DOC bei 280 nm stellt somit die Summe der dichroistischen Absorptionsbeiträge der Konformeren A und B entsprechend ihrer Population dar. Wie sich schon aus der Energiedifferenz ergibt, überwiegt die Konformationseinstellung B.

Die dichroistische Absorption des 20-Ketochromophors in Aldosteron ist gegenüber DOC stark vermindert (Tab. 3).

Bei der Bildung der 11ß,18-Hemiacetalbrücke in Aldosteron sind prinzipiell zwei Konfigurationsisomere bezüglich des neugebildeten Hemiacetal-Hydroxyls an C-18 möglich (Abb. 12). In $XXXIIb_1$ liegt diese Hydroxylgruppe oberhalb der Ringebenen C/D zwischen den ß-axialen Protonen an C-8 und C-15. Nach den Verhältnissen am Dreidingmodell dürfte sich eine Wechselwirkung zwischen diesen Protonen und der Hemiacetal-Hydroxylgruppe ausbilden, wodurch das Isomer $XXXIIb_1$ weniger stabil, da energiereicher, wird. Beim anderen Konfigurationsisomeren $XXXIIb_2$ ist die Hemiacetal-Hydroxylgruppe ebenfalls oberhalb der Ringebenen C/D angeordnet. Sie steht zwischen dem ß-äquatorialen Proton an C-12 und der 17ß-Seitenkette. Sterische Hinderungen dürften sich entsprechend dem Dreidingmodell nicht ergeben. Ferner bildet sich eine Wasserstoffbrücke zwischen der 20-Ketogruppe und dem Hemiacetal-Hydroxyl in $XXXIIb_2$

aus, die in XXXIIb$_1$ nicht entstehen und die an der hypsochromen Verschiebung des Absorptionsmaximum[43] der 20-Ketogruppe von Aldosteron um weitere 5 nm gegenüber DOC erkannt werden kann (Tab. 3).

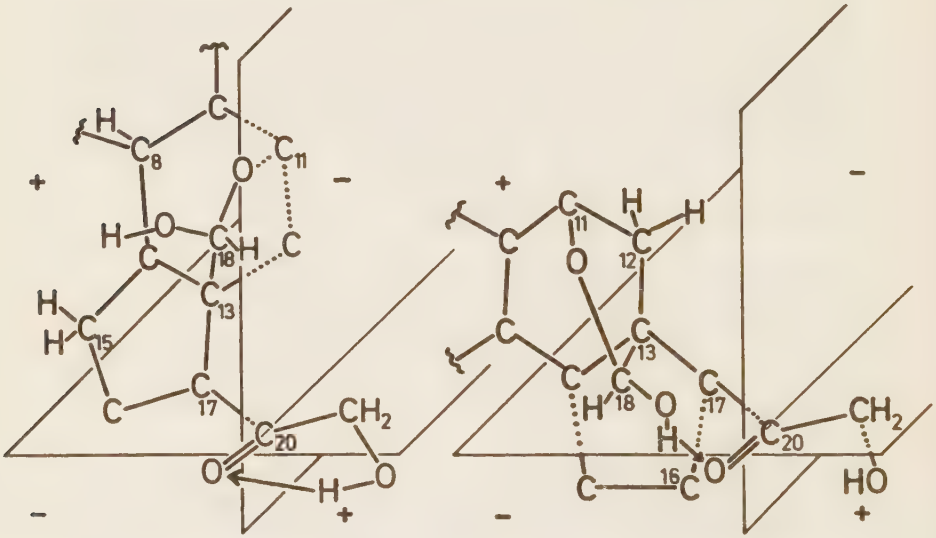


Abb. 12: Partialstrukturen, die die zwei Konfigurationsisomere des Aldosterons in den vier hinteren Oktanten zeigen.

Das Isomer XXXIIb$_1$ kann beide Konformationseinstellungen A und B einnehmen (Abb. 10 und 11). Zwar ist innerhalb dieser Einstellungsmöglichkeiten auch hier das Konformere B mit dem positiven CE begünstigt, doch tritt dieser etwas zurück, da das Konfigurationsisomere XXXIIb$_1$, wie oben ausgeführt, insgesamt weniger stabil ist als XXXIIb$_2$. Andererseits wirkt sich die Wasserstoffbrücke zwischen der 20-Ketogruppe und dem Hemiacetal-Hydroxyl in XXXIIb$_2$ dahin aus, daß die Konformationseinstellung A mit dem negativen CE für das Isomer XXXIIb$_2$ weit häufiger vorkommt als B. Beide Gründe führen zu der starken Ab-

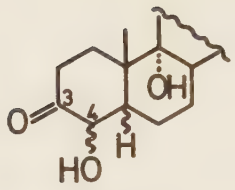
nahme des CE der 20-Ketogruppe von Aldosteron gegenüber DOC um fast 1:10 (Tab. 3).

Die Einstellung der 17ß-Seitenkette zum Steroidkörper in der Hydroxyaldehydform XXXIIa entspricht der Konformation B, da in A eine Wechselwirkung zwischen der 18-Aldehyd- und 20-Ketogruppe zu erwarten ist.

4 a. Die Konstitution und Konfiguration der Ringe A und B in Cevagenin

Cevagenin besitzt zum Unterschied von Veracevin und Cevin eine sekundäre α-Ketolgruppe[14]. Bisher ist in der Literatur aber noch kein eindeutiger Beweis für die Lage der α-Ketolstruktur an C-3/C-4 des Ringes A und die trans-Verknüpfung der Ringe A/B in Cevagenin erbracht worden. Für die A/B trans-Konfiguration des 4-Keto-3ß-ols Cevagenin (II) wird von BARTON, JEGER, PRELOG und WOODWARD[1] angeführt, daß 1. keine Hemiketalbildung der freien 4-Ketogruppe mit der 9α-Hydroxylgruppe mehr eintritt, 2. die 3ß-Hydroxylgruppe jetzt ohne Konfigurationsänderung an C-3 äquatorial orientiert ist und 3. das Proton an C-5 im cis-α-Ketol XVIII wegen seiner axialen Lage leichter zur Isomerisierung neigen dürfte als das äquatoriale Proton an C-3, beide durch die 4-Ketogruppe aktiviert.

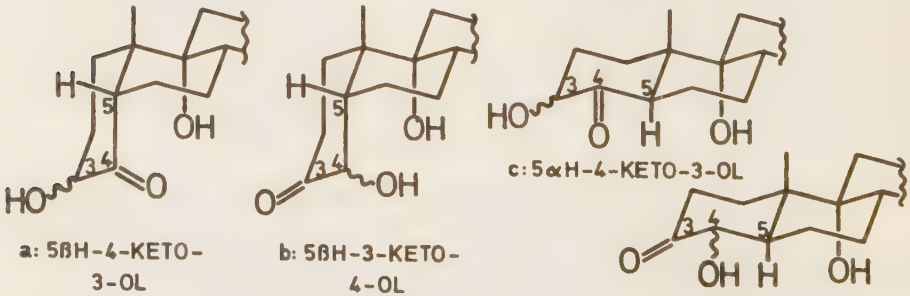
Aber weder diese aufgezählten Begründungen noch die Bildung des Diosphenols XVII[13), 14)] und des δ-Laktons XIV[12)] aus Cevagenin schließen die Möglichkeit aus, daß Cevagenin eine 3-Keto-4-ol-struktur XXXIV besitzt[1), 2 c)].



XXXIV b/d

Gegen eine trans-Konfiguration der Ringe A und B führt NARAYANAN[2 c)] sogar an, daß Cevagenin trotz der angenommenen stabilen trans-Ringverknüpfung und der beständigeren äquatorialen Hydroxylgruppe im α-Ketolsystem nach der Erklärung von[1)] leicht und irreversibel in das cis-Ringsystem isomerisieren soll, nur um die 4,9α-Sauerstoffbrücke des Cevins rückbilden zu können.

Theoretisch sind vier Möglichkeiten in der Kombination der angeführten Strukturparameter - A/B cis- oder trans-Verknüpfung und Ketogruppe des α-Ketols an C-3 oder C-4 - gegeben:



a: 5ßH-4-KETO-3-OL

b: 5ßH-3-KETO-4-OL

c: 5αH-4-KETO-3-OL

d: 5αH-3-KETO-4-OL

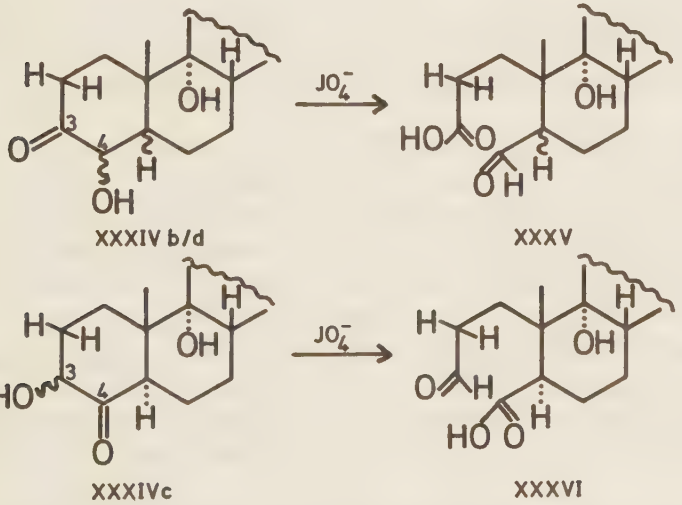
XXXIV

Die Teilstruktur XXXIVa ist identisch mit den cis-α-Ketolen XVIII bzw. XIX. Sie fällt aus der Betrachtung aus, da sich eine Hemiketalstruktur ausbildet, die für Cevagenin nicht in Frage kommt. Eine eindeutige Zuordnung

der Strukturen XXXIVb, c und d zu Cevagenin kann mit Hilfe des Circulardichroismus und der Kernresonanzspektroskopie getroffen werden.

4 b. Die Konstitution und Konfiguration der Hydroxylgruppe in der α-Ketolgruppierung des Ringes A von Cevagenin

Die Perjodatspaltung eines sekundären α-Ketols liefert eine Aldehyd- und eine Carboxylgruppe als Spaltprodukte[48]. Auf die Teilstrukturen XXXIVb, c und d übertragen bedeutet das einmal die Entstehung einer 4-Aldehydo-3-carbonsäure XXXV, zum andern einer 3-Aldehydo-4-carbonsäure XXXVI aus Cevagenin.



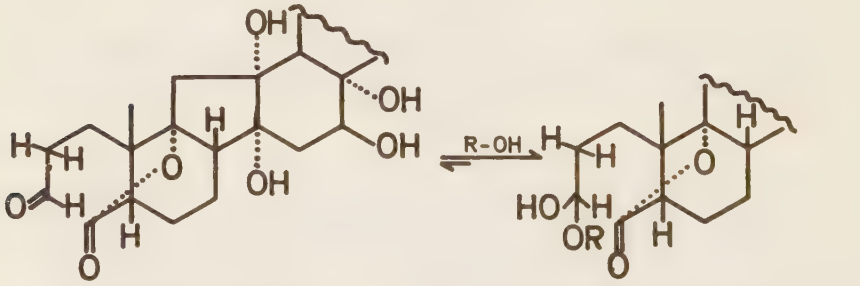
XXXIV b/d XXXV

XXXIVc XXXVI

Das Kernresonanzspektrum von XXXV sollte nun ein Duplett, das von XXXVI ein Triplett für das jeweilige Aldehydsignal zeigen.

48 a) P.W.CLUTTERBUCK, F.REUTER, J.chem.Soc.(London) 1935, 1467.
b) B.SKLARZ, Quart.Rev.(chem.Soc.,London) 21, 3 (1967).

Als Vergleichssubstanz wurde das Aldehydo-γ-lakton aus Cevin in Form der freien Base XXXVIIa und des Nitrats XXXVIIb nach MÖHRLE und AUTERHOFF[21] verwendet.



XXXVII a: BASE
b: (BASE·H⁺) NO_3^-

XXXVIII a: BASE
b: (BASE·H⁺) NO_3^-

Das Aldehydsignal, das von XXXVIIa in $CDCl_3$ bei τ = 0,18 ppm erscheint, stellt ein deutliches Triplett mit der Kopplungskonstanten J = 1 Hz dar (Abb. 13 a).

Dieses Signal sowie das Triplett für das C-16-Proton bei τ = 5,83 ppm (s. Tab. 1) mit der Bandenbreite von 9,5 Hz entsprechen den Erwartungen. Wird das Spektrum der gleichen Substanz XXXVIIa in Tetradeuteromethanol aufgenommen, so verschwindet das Aldehydsignal; statt dessen taucht ein neues Triplett bei τ = 5,55 ppm mit der Kopplungskonstanten J = 2,5 Hz auf (Abb. 13 b). Das C-16-Protonensignal bleibt mit τ = 5,84 ppm und der Bandenbreite von 9,5 Hz unverändert. Diese Erscheinung ist mit der Bildung des Halbacetals XXXVIIIa in Methanol zu erklären.

Der Vorgang läßt sich verdeutlichen, wenn Tetradeuteromethanol zur Chloroformlösung von XXXVIIa gegeben wird. Mit steigender Menge CD_3OD nimmt nach einer gewissen Zeit, innerhalb der sich das Gleichgewicht XXXVIIa ⇌ XXXVIIIa eingestellt hat, das Aldehydsignal ab. Ein neues Signal, das von dem halbacetalischen Proton in XXXVIIIa stammt, erscheint statt dessen bei τ = 5,52 ppm mit zunehmender Intensität.

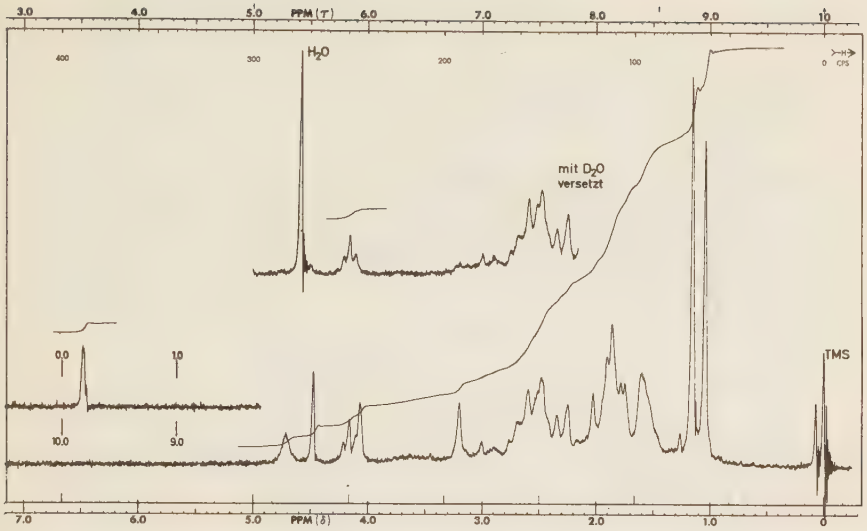


Abb. 13 a: NMR-Spektrum von XXXVIIa in $CDCl_3$

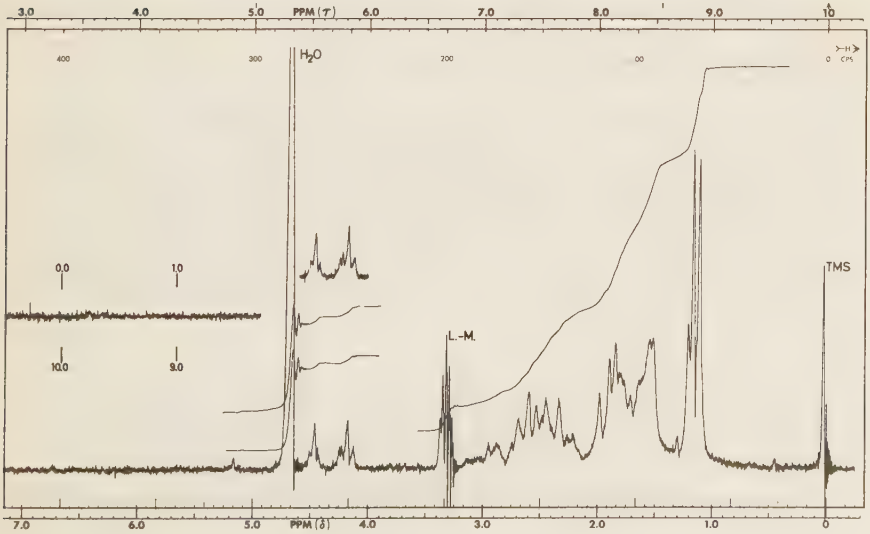


Abb. 13 b: NMR-Spektrum von XXXVIIIa in CD_3OD

Das NMR-Spektrum des Nitrates XXXVIIb zeigt in CD_3OD prinzipiell die gleiche Erscheinung. Hier liegt allerdings die Aldehydform XXXVIIb im Gleichgewicht mit der Halbacetalform XXXVIIIb noch zu ca. 10% vor ($\tau_{Ald.}$ = 0,25 ppm, $\tau_{Halbac.}$ = 5,50 ppm).

Das Aldehydo-γ-lakton XXXVIIa zeigt widererwarten auch einen CE. Er ist, gemessen in Dioxan, negativ und besitzt ein $\Delta\varepsilon$ von - 0,262 bei λ_{max} = 300 nm (Abb. 14).

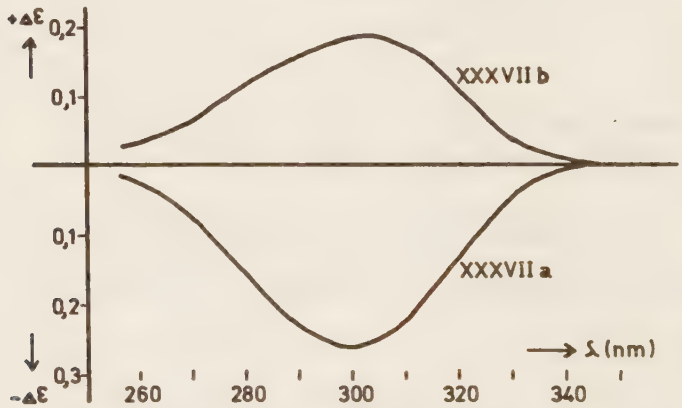


Abb. 14: CD-Spektrum von XXXVIIa und b in Dioxan.

Wird das CD-Spektrum derselben Substanz XXXVIIa in Aethanol aufgenommen, so verursacht die auch hier weitgehend eintretende Halbacetalbildung das Ausbleiben eines meßbaren CE. Setzt man der Lösung von XXXVIIa in Dioxan steigende Mengen Aethanol zu, so verringert sich der CE ebenfalls in dem Maße, wie sich das Gleichgewicht nach XXXVIIIa verschiebt.

Der CE des Nitrates XXXVIIb erleidet eine Vorzeichenumkehr. In Dioxanlösung ist er positiv mit einem Δε-Wert von + 0,214 bei 301 nm (Abb. 14). Die Messung in Aethanol zeigt entsprechend der Aussage des NMR-Spektrums in

CD_3OD einen 10 bis 20proz. Anteil der Aldehydform XXXVIIb am Gleichgewicht XXXVIIb $\rightleftharpoons$ XXXVIIIb an.

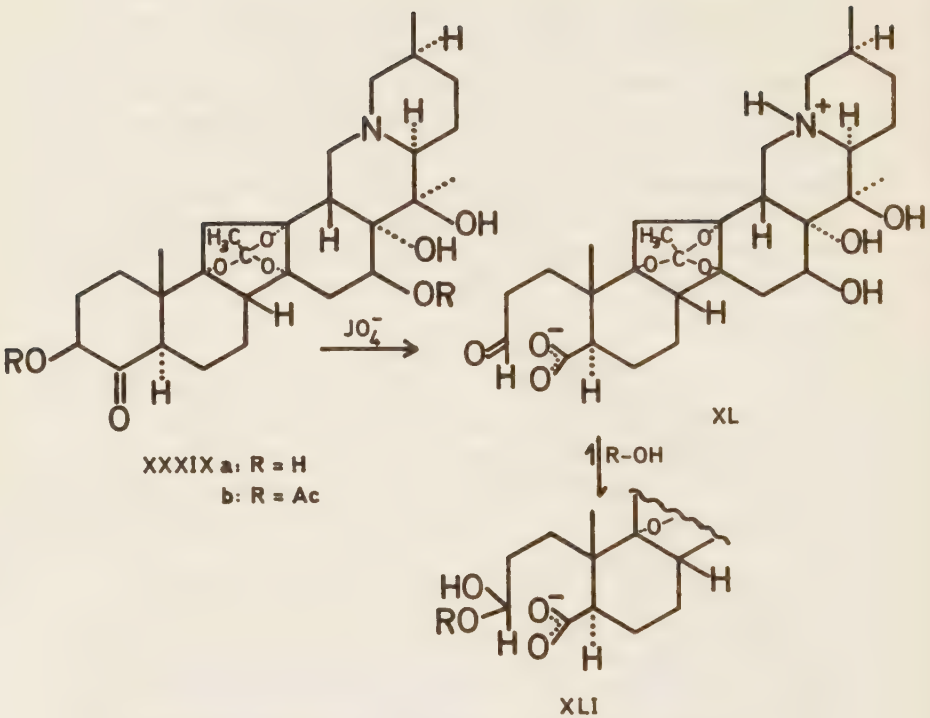
Da das sekundäre α-Ketolsystem in Cevagenin langsamer mit Perjodat reagiert als das trans-Glykolsystem in Cevin[21), 48)], war zu befürchten, daß die ditertiäre Glykolgruppe an C-12/C-14 auch bei Zusatz von nur einem Mol Perjodat angegriffen wird. Um diese unerwünschte Nebenreaktion zu vermeiden, wurde das Cevagenin-C-orthoacetat (XXXIXa)[19), 49)], bei dem C-12/C-14 maskiert sind, eingesetzt.

Das Perjodatspaltprodukt XL von Cevagenin-C-orthoacetat, das nach dem IR-Spektrum wahrscheinlich als Betain vorliegt (NH^+-Bande bei 2400 cm^{-1}, schwache COO^--Bande bei 1580 cm^{-1})[50)], weist im NMR-Spektrum ein Aldehydsignal bei τ = 0,30 ppm auf, wenn in Deuterochloroform gemessen wird.

Für dieses Signal wie auch für das Signal des Protons an C-16 (τ = 5,68 ppm) ist eine Strukturierung nicht mehr eindeutig festzustellen. In Tetradeuteromethanol wird analog zum Aldehydo-γ-lakton XXXVIIa zu ca. 90% das Halbacetal XLI gebildet ($\tau_{Ald.}$ = 0,27 ppm, $\tau_{Halbac.}$ = 5,60 ppm). Das neuentstandene Signal für das halbacetalische Proton in XLI wird aber vom C-16-Protonensignal (τ = 5,60 ppm), das in diesem Lösungsmittel wieder Triplettstruktur besitzt, überlagert, so daß auch hier keine sichere Aussage über die Aufspaltung des "Halbacetalsignals" gemacht werden kann. Einen CE besitzt das Perjodatspaltprodukt XL auch in Dioxan nicht.

---

49 a) A.STOLL, E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 35, 1942 (1952).
b) A.STOLL, E.SEEBECK, Helv.chim.Acta 37, 824 (1954).
50) F.MOLL, Arch.Pharmaz. 301, 230 (1968).

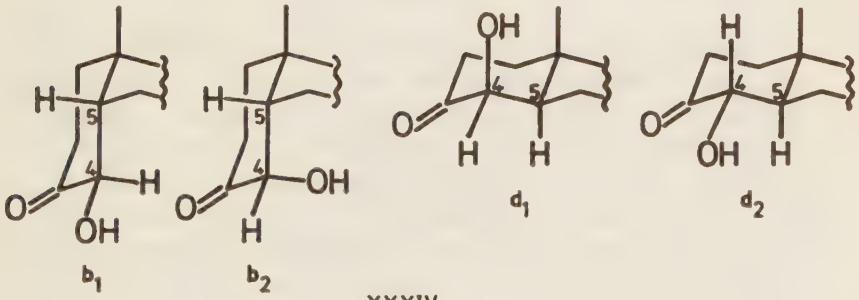


Vergleicht man aber die chemischen Verschiebungen der Signale für die Aldehydgruppen bzw. die halbacetalischen Protonen in den entsprechenden Lösungsmitteln sowie die für das Aldehydo-γ-lakton XXXVII des Cevins und für das Perjodatspaltprodukt XL des Cevagenin-C-orthoacetats gleichermaßen vorhandene Tendenz der Halbacetalbildung in alkoholischen Lösungsmitteln, so ist eine zum Aldehydo-γ-lakton XXXVII analog konfigurierte Aldehydgruppe in XL als sehr wahrscheinlich anzunehmen. Das Aldehydo-γ-lakton XXXVII aber entspricht der perjodatgespaltenen Teilstruktur XXXVI, die aus XXXIVc, also dem trans-verknüpften 4-Keto-3-ol entstanden zu denken ist.

Ein eindeutiger Beweis über die Konstitution und gleich-

zeitig über die Konfiguration der Hydroxylgruppe in der α-Ketolgruppierung des Ringes A ergibt sich aus den NMR-Spektren von Cevagenin und seinen Acetylierungsprodukten selbst.

Die Hydroxylgruppe an C-4 in XXXIVb kann ß-äquatorial oder α-axial orientiert sein. Das Proton an demselben C-Atom koppelt dann im ersten Fall ($XXXIVb_1$) mit einer diaxialen (J_{aa} = 8 - 15 Hz), im zweiten ($XXXIVb_2$) mit einer äquatorial-axialen Konstanten (J_{ea} = 2,5 - 5,5 Hz)[25), 26)] mit dem Proton an C-5, das vom Ring A aus betrachtet ß-axial ständig ist.

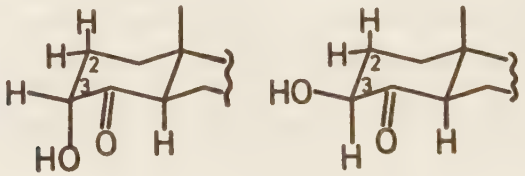


XXXIV

In XXXIVd sind die möglichen Konfigurationen der Hydroxylgruppe an C-4 ß-axial ($XXXIVd_1$) oder α-äquatorial ($XXXIVd_2$). Mit dem α-axialen Proton an C-5 tritt dann für das C-4-Proton ebenfalls eine äquatorial-axiale oder diaxiale Kopplung auf. Als Signal müßte im NMR-Spektrum für das C-4-Proton sowohl von $XXXIVb_1$ und b_2 als auch von $XXXIVd_1$ und d_2 ein Duplett im Bereich von τ = 5,5 bis 6,5 ppm[23), 24)] zu erwarten sein.

Die Teilstruktur XXXIVc kann an C-3 ebenfalls eine α-axiale oder ß-äquatoriale Hydroxylgruppe besitzen. Da das Proton an C-3 einer Methylengruppe (C-2) benachbart ist, sollte jetzt im Erwartungsbereich von τ = 5,5 - 6,5 ppm ein Signal von einer Breite auftreten, die sich für

ein äquatoriales C-3-Proton (XXXIVc$_1$) aus einer äquatorial-axialen und einer diäquatorialen ($J_{ea} + J_{ee}$ = 5 - 11 Hz), für ein axiales C-3-Proton (XXXIVc$_2$) aus einer diaxialen und einer axial-äquatorialen Kopplung ($J_{aa} + J_{ae}$ = 12,5 bis 21,5 Hz) zusammensetzt[25), 26)].



XXXIV

Die Ketogruppe an C-4 läßt einen größeren Unterschied in den chemischen Verschiebungen des axialen und äquatorialen Protons an C-2 erwarten; deshalb wird der axial-äquatorialen Kopplungskonstanten J_{ae} in XXXIVc$_2$ bei äquatorial ständiger Hydroxylgruppe ein etwas größerer Wert J_{ae} = 4,5 - 6,5 Hz zugrunde gelegt[23), 26)]. Wird diesem Wert noch die Kopplung benachbarter diaxialer Protonen (J_{aa} = 8 - 15 Hz) hinzugerechnet, so ergibt sich der oben angeführte Bereich für die Bandenbreite des axialen C-3-Protons in XXXIVc$_2$. Ähnlich wie bei Veracevin bzw. Cevin sollte im erstgenannten Fall (äquatoriales C-3-Proton) ein Duplett, im letztgenannten (axiales C-3-Proton) ein mehr oder weniger gut aufgespaltenes Quadruplett im Spektrum erscheinen.

Die NMR-Spektren von Cevagenin (II) und Cevagenin-C-ortho-acetat (XXXIXa) (Abb. 15) zeigen im Bereich für Protonen, die an demselben C-Atom wie eine Hydroxylgruppe sitzen, jeweils zwei Signale für ein Proton (Tabelle 4). Aus der schmalen Bandenbreite (11Hz) und der charakteristischen chemischen Verschiebung eines der beiden Signale (τ = 5,96 ppm) für Cevagenin (vgl. Tab. 1) läßt sich unschwer erkennen, daß es sich hierbei um das C-16-Proton handelt, das dieselbe chemische Umgebung wie in Cevin oder Veracevin besitzt.

Tabelle 4.

	Kernmagn. Resonanz (gemessen in $CDCl_3$)				Circulardichroismus (gemessen in Aethanol)			
	Chem. Verschiebung τ		Bandenbreite (Hz)		CE	λ(nm)	$\Delta\varepsilon$	Θ
	C-3	C-16	C-3	C-16				
Cevagenin (II)	6,00	5,96	21	11	neg.	283	1,83	6050
Cevag.-C-ortho-acetat (XXXIXa)	6,02	5,70	20	11	neg.	283	1,81	5970
Cevag.-C-ortho-acetat-3,16-di-acetat (XXXIXb)	4,80	4,37	22	11	neg.	287	2,16	7140
Cholestan-4-on (XXVc)					neg.	293	1,93	6380

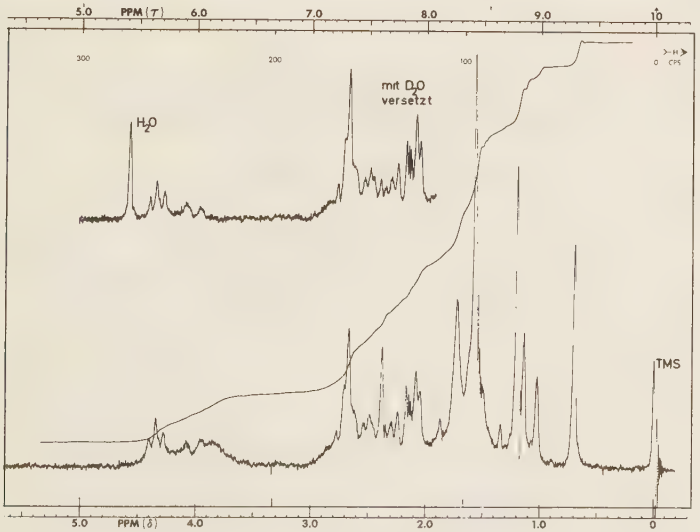
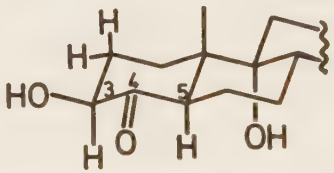


Abb. 15: NMR-Spektrum von Cevagenin-C-orthoacetat in $CDCl_3$.

Das andere Signal ist dann dem Proton an C-3 zuzuschreiben, das sich teilweise mit dem von C-16 überlagert. Die Einführung einer Orthoacetatgruppe in den Ring C führt für das C-16-Protonensignal zu einer Tieffeld-, für das C-3-Protonensignal zu einer Hochfeldverschiebung, so daß die Signale jetzt getrennt voneinander erscheinen. Werden die Hydroxylgruppen an C-3 und C-16 acetyliert, so tritt

die übliche Tieffeldverschiebung der Signale[24] gegenüber den nicht acetylierten Gruppen um τ = 1,2 - 1,3 ppm ein (Tab. 4). Die Bandenbreite des C-16-Protonensignals beträgt durchweg 11 Hz, die des C-3-Protonensignals 20 bis 22 Hz.

Aus dem Vergleich der berechneten Bandenbreiten der C-3-Protonensignale für die Teilstrukturen XXXIVb, c und d mit axialer oder äquatorialer Hydroxylgruppe und den gefundenen Bandenbreiten für Cevagenin und Derivate ergibt sich, daß die Ringe A und B von Cevagenin der Struktur XXXIVc mit ß-äquatorialer Hydroxylgruppe entsprechen. Cevagenin ist somit ein A/B-trans-verknüpftes 3ß-Hydroxy-4-keton.



CEVAGENIN (II)

Die Bandenbreite für das C-3-Protonensignal, das ein deutlich erkennbares Quadruplett (XXXIXb: J_{aa} = 12 Hz, J_{ae} = 7 Hz) darstellt, wurde bei 1/4 der maximalen Bandenhöhe, die Bandenbreite für das C-16-Signal, das für Cevagenin und sein C-Orthoacetat die Form eines Tripletts (J = 3,5 - 4 Hz), für das C-Orthoacetat-3,16-diacetat die eines Quadrupletts (J = 5 und 3,5 Hz) besitzt, wurde bei 1/6 der maximalen Bandenhöhe gemessen[27].

COOKSON und DANDEGAONKER[37 a] haben die UV-Maxima von Cevagenin (λ_{max} = 279 nm, log ε = 1,71 in Aethanol) und von Cevagenin-C-orthoacetat-diacetat (λ_{max} = 283 nm, log ε = 1,49 in Aethanol) bestimmt und auf Grund der von ihnen gefundenen gesetzmäßigen Absorptionsverschiebungen der Carbonylbande durch axiale oder äquatoriale Hydroxyl- bzw. Acetoxylgruppen die 3-Hydroxylgruppe in Cevagenin als äquatorial ständig erkannt.

Zu demselben Ergebnis gelangt man beim Vergleich der CD-Maxima in Tabelle 4. Gegenüber dem unsubstituierten trans-4-Keton XXVc (Cholestan-4-on) liegt das Maximum von Cevagenin und seinem C-Orthoacetat (α-Ketol) um 10 nm bei kürzeren Wellenlängen, das von Cevagenin-C-orthoacetat-3,16-diacetat (α-Acetoxyketon) um 6 nm im tieferen Ultraviolett. Die Größe der CO-Bandenverschiebung durch äquatoriale Hydroxylgruppen beträgt 5 - 12 nm, die durch äquatoriale Acetoxylgruppen 5 nm hypsochrom zum unsubstituierten Keton. Die Δε-Werte bleiben in vergleichbaren Grenzen. Dies ist ein weiterer Beweis für die äquatoriale Orientierung der C-3-Hydroxylgruppe in der Cevageninteilstruktur XXXIVc.

4 c. Die Konstitution der Ketogruppe in Ring A und die Verknüpfung der Ringe A und B in Cevagenin

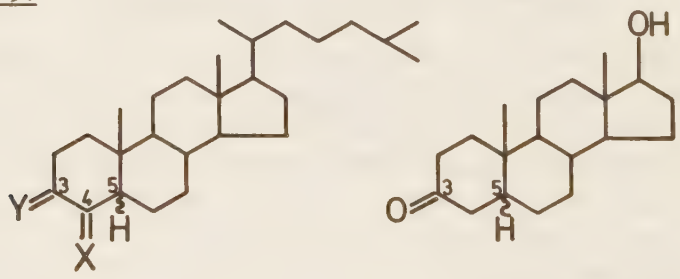
Der CE für Cevagenin ist negativ. Nach der Oktantenregel[33] früher durchgeführter ORD-Messungen[51] und den Ergebnissen der Tabelle 5 treffen XXXIVa und d als Teilstrukturen für Cevagenin nicht zu, da deren CE positiv sind.

---

51) ORD-Kurven von
a) Cholestan-4-on:
C.DJERASSI, W.CLOSSON, A.E.LIPPMAN, J.Amer.chem.Soc. 78, 3163 (1956).
C.DJERASSI, Bull.Soc.chim.France 1957, 741.
b) Koprostan-4-on:
C.DJERASSI, R.RINIKER, B.RINIKER, J.Amer.chem.Soc. 78, 6362 und 6377 (1956).
c) Cholestan-3-on:
A.E.LIPPMAN, E.W.FOLTZ, C.DJERASSI, J.Amer.chem. Soc. 77, 4364 (1955).
S. Lit. 35), 39 a) und 51 a).
d) Koprostan-3-on:
C.DJERASSI, W.CLOSSON, J.Amer.chem.Soc. 78, 3761 (1956).
S. Lit. 35 b) und 39 a).

Teilstruktur von Cevagenin	Entspr. Modell-Substanz	CE	λ(nm)	$\Delta\varepsilon$	θ	Lösungs-mittel
XXXIVa	Koprostan-4-on (XXVa)	pos.	287	0,243	803	Aethanol
XXXIVb	Koprostan-3-on (XXVb)[52]	neg.	288	0,499	1645	Methanol
	5ß-Dihydro-testosteron (XLIIa)	neg.	289	0,515	1700	Aethanol
XXXIVc	Cholestan-4-on (XXVc)	neg.	293	1,93	6380	Aethanol
XXXIVd	Cholestan-3-on (XXVd)	pos.	289	1,45	4780	Aethanol
	5α-Dihydro-testosteron (XLIIb)	pos.	291	1,31	4320	Aethanol
Cevagenin (II)		neg.	283	1,83	6050	Aethanol

Tabelle 5.



XXVa: 5ßH, X = O, Y = H_2
b: 5ßH, X = H_2, Y = O
c: 5αH, X = O, Y = H_2
d: 5αH, X = H_2, Y = O

XLIIa: 5ßH
b: 5αH

Die Entscheidung zwischen den Strukturen XXXIVb und c, die beide negative CE erzeugen, kann mit den $\Delta\varepsilon$-Werten der entsprechenden Modellsubstanzen getroffen werden. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, differieren diese Werte beträchtlich, was nach der Oktantenregel[33] ohne weiteres einzusehen ist (Abb. 16).

52) C.DJERASSI, H.WOLF, E.BUNNENBERG, J.Amer.chem.Soc. 84, 4552 (1962).

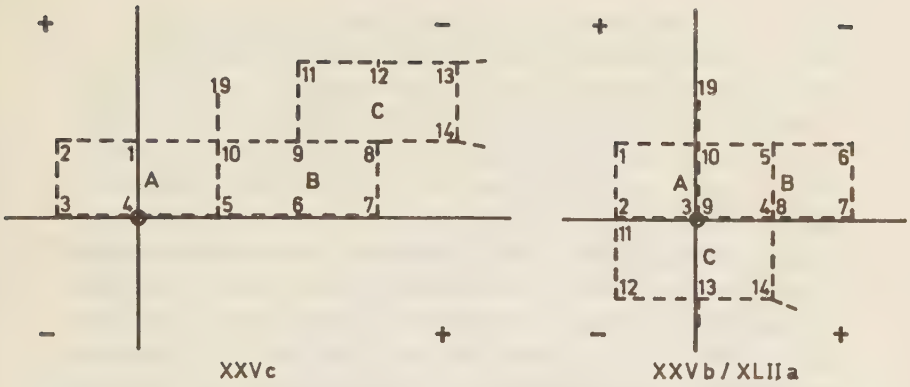


Abb. 16: Oktantenprojektionen von Cholestan-4-on (XXVc), Koprostan-3-on (XXVb) und 5ß-Dihydrotestosteron (XLIIa).

Bei Cholestan-4-on liegen von den Ringen B und C die Kohlenstoffatome 8, 9, 11, 12, 13 und 14 sowie die anguläre 19-Methylgruppe im hinteren, oberen, rechten Oktanten und erzeugen einen starken negativen CE ($\Delta\varepsilon = -1{,}93$). Koprostan-3-on besitzt von beiden Ringen nur das Kohlenstoffatom 6 in diesem Oktanten, während die übrigen C-Atome des Ringes B auf der horizontalen und Ring C symmetrisch um die vertikale Knotenebene angeordnet sind. Die anguläre 19-Methylgruppe liegt ebenfalls auf der vertikalen Knotenebene. Da nur ein C-Atom den CE der 3-Ketogruppe erzeugt, fällt er natürlich schwach aus ($\Delta\varepsilon = -0{,}499$).

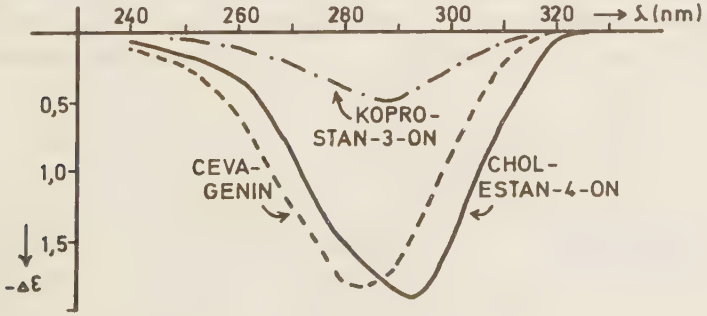


Abb. 17: CD-Kurven von Cevagenin (II), Cholestan-4-on (XXVc) und Koprostan-3-on (XXVb).

Werden die Hydroxylgruppen der Teilstrukturen XXXIVb und c in den Ringen A und B noch berücksichtigt, so ergibt sich für den Δε-Wert von Koprostan-3-on keine Änderung, da eine ß-äquatoriale Hydroxylgruppe an C-4 (nach den oben gemachten Ausführungen ist die Hydroxylgruppe des α-Ketols äquatorial konfiguriert) auf der horizontalen, eine α-axiale Hydroxylgruppe an C-9 auf der vertikalen Knotenebene zu liegen kommt. Eine ß-äquatoriale Hydroxylgruppe an C-3 von Cholestan-4-on liegt ebenfalls auf der horizontalen Knotenebene, während eine α-axiale Hydroxylgruppe an C-9 ein wenig in den hinteren, unteren, rechten Oktanten hineinragt und den Δε-Wert von Cholestan-4-on etwas erniedrigen dürfte. Damit läßt sich der gefundene Δε-Wert für Cevagenin (Δε = - 1,83) mit dem von Cholestan-4-on bzw. der Teilstruktur XXXIVc gut in Einklang bringen und die Teilstruktur XXXIVb für Cevagenin sicher ausschließen.

Als letzte Methode zur Unterscheidung der Teilstrukturen XXXIVb, c und d soll die chemische Verschiebung des 19-Methyl-Protonensignals (19-Me-Signal) im NMR-Spektrum von Cevagenin herangezogen werden. Unter Verwendung zahlreicher Untersuchungen anderer Autoren haben BHACCA und WILLIAMS[23] tabellarisch die Substituenteneinflüsse auf die chemischen Verschiebungen der 19- und 18-Me-Signale des Androstan-Grundgerüstes zusammengestellt. Diese Einflüsse sind ihrer Natur nach weitgehend additiver Art. Damit kann die chemische Verschiebung des 19-Me-Signals der Teilstrukturen XXXIVb, c und d mit jeweils äquatorialer Hydroxylgruppe des α-Ketols wie folgt berechnet werden:

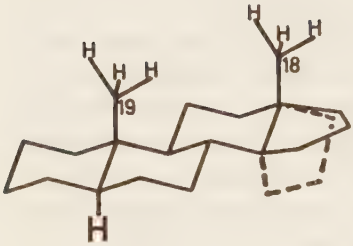
XXXIVb: 5ß-Androstan-4ß,9α-diol-3-on		XXXIVc: 5α-Androstan-3ß,9α-diol-4-on	
5ß-Androstan τ =	9,088 ppm	5α-Androstan τ =	9,221 ppm
4ß-Hydroxyl	- 0,008 ppm	3ß-Hydroxyl	- 0,033 ppm
9α-Hydroxyl	- 0,142 ppm	9α-Hydroxyl	- 0,142 ppm
3-Ketogruppe	- 0,117 ppm	4-Ketogruppe	+ 0,033 ppm
τ =	8,821 ppm	τ =	9,079 ppm

XXXIVd: 5α-Androstan-
4α,9α-diol-3-on

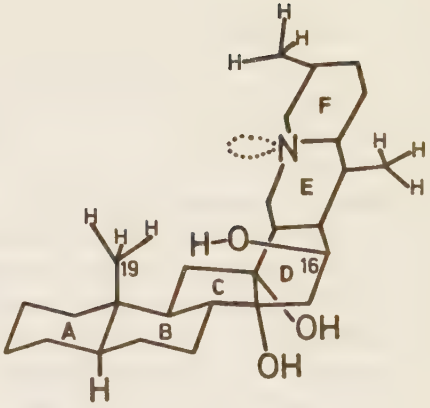
5α-Androstan	τ =	9,221 ppm
4α-Hydroxyl	+	0,008 ppm
9α-Hydroxyl	-	0,142 ppm
3-Ketogruppe	-	0,242 ppm
	τ =	8,845 ppm

Negative Inkremente bedeuten eine Tieffeldverschiebung des 19-Me-Signals. Als Grundwert in der chemischen Verschiebung des 19-Me-Signals wurde der Mittelwert von 5α,14α- und 5α,14ß-Androstan[23] bzw. 5ß,14α- und 5ß,14ß-Androstan[23] verwendet, da die Ringe C und D in Cevagenin, Cevin und Veracevin weder eine trans- noch cis-Verknüpfung normaler Steroide aufweisen. Der Substituenteneffekt einer 4ß-Hydroxylgruppe auf die 19-Methylgruppe im A/B cis-System ist nicht bekannt. Es kann nach den Verhältnissen an Dreiding-Modellen aber angenommen werden, daß dieser gering ist und etwa in der Größenordnung des Einflusses einer 3α- oder 4α-Hydroxylgruppe liegt. Der Einfluß einer 4α-Hydroxylgruppe auf die chemische Verschiebung des 19-Me-Signals im A/B trans-System ist ebenfalls unbekannt. Da aber die 6α-Hydroxylgruppe vom 19-Methyl gleichweit wie die 4α-Hydroxylgruppe entfernt ist, kann das Inkrement der 6α-Hydroxylgruppe (+ 0,008 ppm) eingesetzt werden.

Das Kohlenstoffgerüst der Sabadilla-Alkamine kann natürlich nicht ohne weiteres mit dem normaler Steroide verglichen werden.

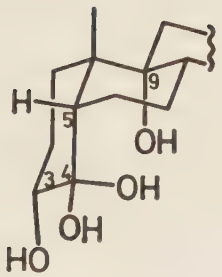


XLIII

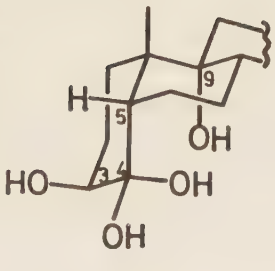


XLIV

Die 19-Methylgruppe wird z. B. im 5α,14α/14ß-Androstangerüst XLIII kaum von besonderen Nachbargruppen beeinflußt. Im Gerüst der Sabadilla-Alkamine XLIV aber nähern sich infolge der C/D cis-Verknüpfung die 16ß-axiale Hydroxylgruppe, die Ringe D, E und F sowie das freie Elektronenpaar des tertiären Stickstoffs dem 19-Methyl und verändern dessen chemische Verschiebung gegenüber der im A/B-Ringsystem vergleichbarer Steroide. Dieser zusätzliche Effekt kann durch den Vergleich der chemischen Verschiebungen der 19-Me-Signale von Cevin bzw. Veracevin, deren Konfigurationen bekannt sind, und analog konstruierter Modellsteroide ermittelt werden. Die Lage der 19-Me-Signale dieser Modelle wird nach denselben Tabellen[23], wie sie für die Strukturen XXXIVb, c und d gebraucht wurden, errechnet. Als Steroidmodell für Cevin wird 5ß-Androstan-3α,4α,4ß,9α-tetraol (XLVa) und für Veracevin 5ß-Androstan-3ß,4α,4ß,9α-tetraol (XLVb) verwendet.



XLVa



XLVb

XLVa: 5ß-Androstan-3α,4α, 4ß,9α-tetraol

5ß-Androstan	τ =	9,088 ppm
3α-Hydroxyl	-	0,008 ppm
4α-Hydroxyl	-	0,008 ppm
4ß-Hydroxyl	-	0,008 ppm
9α-Hydroxyl	-	0,142 ppm
	τ =	8,922 ppm

XLVb: 5ß-Androstan-3ß,4α, 4ß,9α-tetraol

5ß-Androstan	τ =	9,088 ppm
3ß-Hydroxyl	-	0,050 ppm
4α-Hydroxyl	-	0,008 ppm
4ß-Hydroxyl	-	0,008 ppm
9α-Hydroxyl	-	0,142 ppm
	τ =	8,880 ppm

Der Einfluß der 4,9α-Aetherbrücke auf die 19-Methylgruppe ist nicht bekannt, da bisher keine vergleichbaren Steroide vermessen wurden. ITO, STOTHERS und KUPCHAN[30] nehmen an, daß dieser Effekt klein ist. Die Verschiebungsinkremente der 4α,4ß- und 9α-Hydroxylgruppen, die dem 4ß-Hydroxy-4α,9α-epoxysystem in Veracevin und Cevin am nächsten kommen dürften, verursachen aber immerhin eine Tieffeldverschiebung von 0,158 ppm.

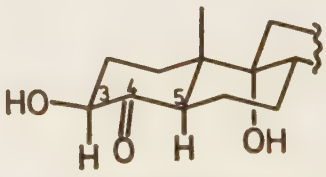
	Cevin	Veracevin	Cevagenin
Chem. Verschiebung des 19-Me-Signals (gemessen in $CDCl_3$)	τ = 9,07 ppm	τ = 9,03 ppm	τ = 9,20 ppm

Tabelle 6.

Die Differenz zwischen den nach Modellen berechneten und den aus NMR-Spektren entnommenen τ-Werten (Tab. 6) der

19-Me-Signale von Cevin und Veracevin beträgt + 0,15 ppm. Die Näherung der 16ß-axialen Hydroxylgruppe, der Ringe D, E und F sowie des freien Elektronenpaares des tertiären Stickstoffs zur 19-Methylgruppe in XLIV macht sich also in einer Hochfeldverschiebung (shielding-effect) um 9 Hz bemerkbar. Dies steht im Widerspruch zu den Angaben von ITÔ, STOTHERS und KUPCHAN[30], die bei den Berechnungen für ein cis- und ein trans-A/B-Ringsystem in Sabin (XX, ohne Orthoacetatgruppe) einen solchen shielding-effect auf die 19-Methylgruppe außer Acht lassen.

Wird nun das Inkrement von + 0,15 ppm zu den berechneten Lagen der 19-Me-Signale von Teilstruktur XXXIVb (τ = 8,82 ppm), XXXIVc (τ = 9,08 ppm) und XXXIVd (τ = 8,84 ppm) addiert, so ergeben sich die chemischen Verschiebungen der 19-Me-Signale der drei in Betracht kommenden Cevageninformen zu τ = 8,97 ppm (XXXIVb), τ = 9,23 ppm (XXXIVc) und τ = 8,99 ppm (XXXIVd). Vergleicht man den tatsächlich gemessenen τ-Wert für Cevagenin (Tab. 6) mit den errechneten der drei möglichen Cevageninformen, so lassen sich die Teilstrukturen XXXIVb und d wiederum sicher ausschließen und Cevagenin (II) als eine 4-Keto-3ß-hydroxy-5α-H-base erkennen.

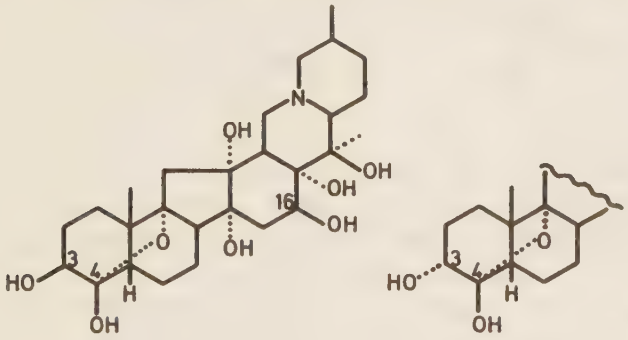


CEVAGENIN (II)

Der Fehler beträgt für XXXIVb - 0,23 ppm (14 Hz), für XXXIVd - 0,21 ppm (13 Hz) und für XXXIVc + 0,03 ppm (2 Hz).

IV) ZUSAMMENFASSUNG

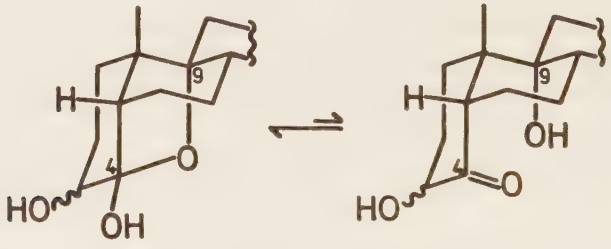
Die Stellung der Hydroxylgruppe an C-3 von Veracevin (I), Cevin (III) sowie den 3-Mono-, 3,4-Di- und 3,4,16-Triacetaten wird anhand der Kernresonanz-(NMR)-Spektren untersucht.



Das Proton, das an einem C-Atom mit äquatorialer Hydroxylgruppe sitzt, absorbiert bei höherem Feld als das, dessen C-Atom eine axiale Hydroxylgruppe trägt. Außerdem ist die Bandenbreite des in Resonanz stehenden Protons bei axialer Lage größer als bei äquatorialer, wenn eine Kopplung mit denselben Nachbarprotonen eintritt. Da sich Veracevin und Cevin nur in der Stellung der 3-Hydroxylgruppe unterscheiden, ist eine eindeutige Konfigurationsbestimmung dieser Hydroxylgruppe (Veracevin: ß-axial, Cevin: α-äquatorial) aus den NMR-Spektren möglich.

Für Veracevin (I) und Cevin (III) wurde überraschenderweise ein Cotton-Effekt (CE) gefunden. Aus der Tatsache, daß dieser Effekt auch in den circulardichroistischen (CD-)Spektren der beiden 3-Monoacetate, nicht aber in den CD-Spektren der 3,4-Di- und 3,4,16-Triacetate beobachtet werden kann, wird geschlossen, daß die am C-4 nicht ace-

tylierten Alkamine in Lösung in einem Gleichgewicht zwischen der 4ß-Hydroxy-4,9α-epoxy- (A) und der 9α-Hydroxy-4-ketoform (B) vorliegen.

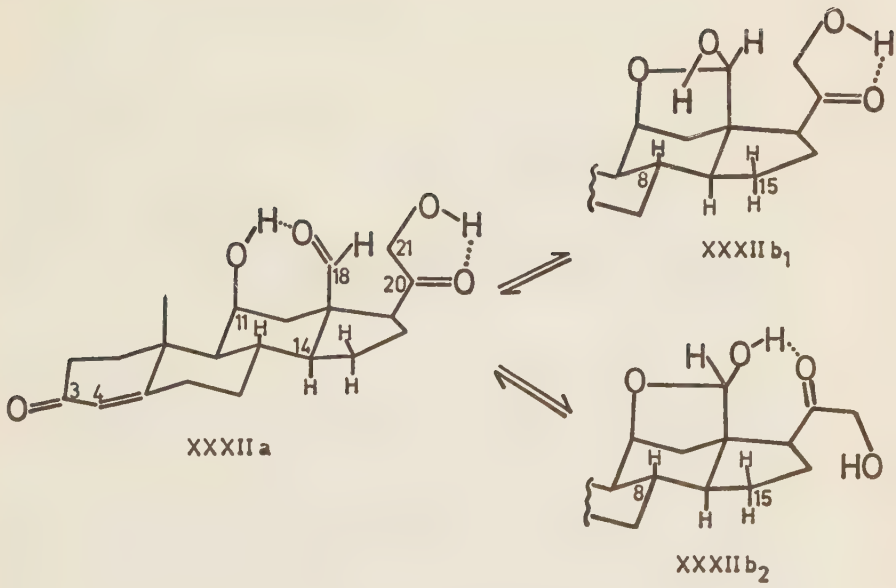


A B

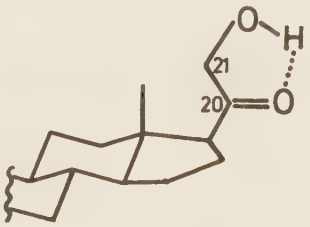
Im Veracevin ist die 3-Hydroxylgruppe axial neben der Ketogruppe in B orientiert. Die erwartete bathochrome Verschiebung des dichroistischen Absorptionsmaximum von Veracevin und seinem 3-Monoacetat gegenüber dem eines unsubstituierten A/B cis-4-Ketosteroides bleibt aber aus. Ferner ist kein wesentlich größerer CE von Veracevin-3-monoacetat mit axialer Acetoxylgruppe verglichen mit dem von Cevin-3-monoacetat mit äquatorialer Acetoxylgruppe zu bemerken. Dies deutet daraufhin, daß in Veracevin und seinem 3-Monoacetat Ring A in einer vertwisteten Form auftritt.

Durch eine Wasserstoffbrücke zwischen der äquatorialen 3α-Hydroxylgruppe und der 4-Ketogruppe wird Form B des Cevins stabilisiert; sie ist am Gleichgewicht zu 3 - 4% beteiligt. Im Veracevin ist Form B zu etwa 0,5%, in beiden 3-Monoacetaten zu 2 - 3% im Gleichgewicht vorhanden.

Aus dem CD-Spektrum von Aldosteron XXXII wird als Analogfall zu I und III das Gleichgewicht zwischen der Hydroxyaldehyd- a und den zwei Hemiacetalformen b_1 und b_2 abgeleitet.

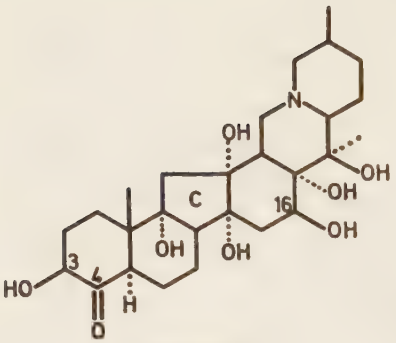


Aus dem Vergleich mit dem CE der 20-Ketogruppe von Desoxycorticosteron (XXXIII) und auf Grund der sterischen Verhältnisse an den Ringen C und D in den Hemiacetalformen XXXIIb_1 und b_2 wird für diese eine bevorzugte Konformation der 17ß-Seitenkette angegeben.

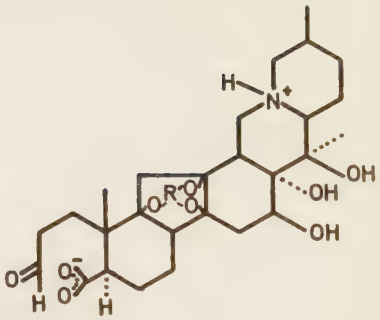


XXXIII

Die Lage der α-Ketolgruppierung an C-3/C-4 und die Verknüpfung der Ringe A und B in Cevagenin (II) werden mit verschiedenen Methoden nachgewiesen.



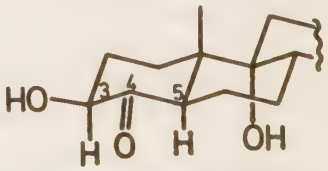
CEVAGENIN (II)



XL (R = $\geqslant$C-CH_3)

Die Konstitution und Konfiguration der Hydroxylgruppe des α-Ketols in Cevagenin (II) wird auf Grund der Untersuchungen über das Perjodatspaltprodukt XL von Cevagenin-C-orthoacetat sowie durch die Bandenbreiten der entsprechenden Protonensignale in den NMR-Spektren von II und seinen Acetylierungsprodukten (C-Orthoacetat und C-Orthoacetat-3,16-diacetat) festgelegt.

Die Lage der Ketogruppe in Ring A und die trans-Verknüpfung der Ringe A und B in Cevagenin können sowohl aus dessen CE im Vergleich mit ähnlich gebauten Steroiden, als auch aus den berechneten und tatsächlich gemessenen chemischen Verschiebungen der 19-Methylprotonensignale in den NMR-Spektren von Cevagenin einerseits, Veracevin und Cevin andererseits bestimmt werden. Cevagenin (II) ist somit als ein A/B trans-verknüpftes 3ß-Hydroxy-4-keton bewiesen.



CEVAGENIN (II)

V) BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem KOFLER-Schmelzpunkts-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden mit einem HERAEUS-Mikro-R-Verbrennungsapparat durchgeführt.

Optische Drehung

Die optische Drehung wurde mit einem E-Polarimeter der Firma LEITZ/Wetzlar bei der Na-Linie 589 nm und der Temperatur von 20 $\pm$ 0,1° gemessen.

Ultraviolett-Absorptionsspektren

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit einem ZEISS-Spektralphotometer PMQ II mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke in Aethanol oder Dioxan (Uvasol Merck) aufgenommen.

Infrarot-Absorptionsspektren

Die IR-Absorptionsspektren wurden mit einem BECKMAN-Spektrophotometer IR 8 in KBr-Preßlingen oder in $CHCl_3$-Lösung gemessen.

Circulardichroistische Spektren

Die CD-Spektren wurden mit einem modifizierten Dichrographen der Firma ROUSSEL-JOUAN/Paris, Baujahr 1964, aufgenommen. Spektralbereich 600 - 220 nm, Empfindlichkeit $1{,}5 / 2 / 3 \cdot 10^{-4}$ und $1{,}5 / 2 / 3 \cdot 10^{-5}$. Es wurden Stahlküvetten mit Schichtdicken von 1,0, 2,0 und 5,0 cm verwendet. Lösungsmittel: Merck Uvasole Aethanol und Dioxan.

Berechnung des molaren dichroistischen Extinktionskoeffizienten:

$\Delta\varepsilon = \frac{d \cdot s}{c \cdot l}$;

d = Auslenkung des Schreibers aus der Nullinie in mm
s = Empfindlichkeit
c = molare Konzentration der Meßlösung
l = Schichtdicke in cm

Berechnung der molaren Elliptizität: $= 3300 \cdot \Delta\varepsilon$

Kernmagnetische Resonanzspektren

Die NMR-Spektren wurden mit einem 60 MHz-Spektrometer der Firma VARIAN, Typ A-60A, aufgenommen. Temperatur im Magnetfeld: 36,5°, Konzentrationen der Meßlösungen: 0,15 bis 0,3 molar. Lösungsmittel: Merck Uvasole Deuterochloroform ($CDCl_3$) und Tetradeuteromethanol (CD_3OD). Tetramethylsilan (TMS) als inneren Standard.

Dünnschichtchromatographie

Die DC-Analysen wurden mit der DESAGA-Grundausrüstung und mit Trägerplatten der Größe 20 · 20 cm durchgeführt. Sorptionsmittel: Neutrales Aluminiumoxid der Firmen WOELM und MERCK (Typ E). Aktivierung der beschichteten Platten 1 Stunde bei 110°. Detektion: Erhitzen der entwickelten Chromatogramme auf 120°, Besprühen mit einer 50proz. methanolischen Schwefelsäurelösung, Nacherhitzen auf 120°.
Fließmittel: A) Aceton/Wasser (95/5)
B) Aceton/Wasser (90/10)
C) Methanol/Essigester (70/30)

Säulenchromatographie

Säule: Länge 100 cm, Durchmesser 3 cm
Sorbens: Saures Aluminiumoxid WOELM, Aktivitätsstufe II (mit 3% Wasser versetzt)
Trocknung des Chloroforms: Das Chloroform wird zwei- bis dreimal mit dem halben Volumen Wasser ausgeschüttelt, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und über eine basische Aluminiumoxid-Säule der Aktivitätsstufe I (25 g Al_2O_3 bas. für 50 - 800 ml $CHCl_3$) gegeben.

Das zu trennende Substanzgemisch wird in möglichst wenig Elutionsmittel gelöst und auf die mit einem Filtrierpapier und Glaskugeln abgedeckte Sorbensoberfläche aufgetragen. Nachdem die überstehende Flüssigkeitsschicht in das Sorbens eingedrungen ist, wird dreimal mit einer kleinen Menge an reinem Elutionsmittel nachgespült, bevor das gesamte Elutionsmittel in den leeren Teil der Säule eingefüllt werden kann.

Berechnung der Ketolanteile in den Hemiketal-Ketol-Gleichgewichten von Veracevin, Cevin und den beiden 3-Monoacetaten

Koprostan-4-on: $\Delta\varepsilon = 2{,}43 \cdot 10^{-1} = 100\%$ cis-4-Keton

Cevin: $\Delta\varepsilon = 8{,}55 \cdot 10^{-3} = 3{,}5\%$ cis-4-Ketol

Der Ketolanteil im Cevin-Gleichgewicht ist etwa 8 bis 9 Mal größer als im Veracevin-Gleichgewicht. Daraus ergibt sich ein Ketolanteil in Veracevin von ungefähr 0,45%.

Die Ketolanteile in den Gleichgewichten beider 3-Monoacetate sind etwa 5 Mal größer als im Veracevin-Gleichgewicht. Daraus errechnen sich die Ketolanteile der Monoacetate zu etwa 2,5%.

Zur Kalkulierung der relativen Ketolanteile in den Hemiketal-Ketol-Gleichgewichten s. S. 36 - 38.

Darstellung von Veracevin (I)[10 b)]

40 g Veratrin reinst MERCK (durchschnittliches Mol.-Gew. 662) wurden in 900 ml Methanol gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 36 ml einer 5 n Natronlauge versetzt. Nach 24stündigem Stehen bei 0° wurde die bräunliche Lösung mit 90 ml einer 2 n Salzsäure neutralisiert, auf 300 ml eingeengt und der Lösung 500 ml Eiswasser, das 12 ml einer 5 n Natronlauge enthielt, zugesetzt. Sodann wurde mit jeweils 50 ml gekühltem Chloroform 10 Mal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit 50 ml Wasser gewaschen

und über Na_2SO_4 sicc. getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. völlig abdestilliert. Der bräunliche, harzige Rückstand wurde in 40 ml heißem Methanol gelöst und mit gleicher Menge Äther versetzt. Die sofort eintretende Kristallisation ergab grobe, längliche Prismen von Veracevin (Mol.-Gew. 509,6). Ausbeute 22,6 g.

Aus der Mutterlauge wurden durch Einengen weitere 3,8 g Veracevin isoliert. Gesamtausbeute 26,4 g = 85% d. Th.

Nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther und 3stünd. Trocknung im Hochvak. bei 120° lag der Schmelzpunkt bei 220 - 222° (Lit.: 179 - 183° Erweichung, 220 - 225° durchgeschmolzen).

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{43}NO_8$ (509,6)	Ber.:	C 63,63	H 8,51	O 25,12	N 2,75
	Gef.:	C 63,80	H 8,57	O 25,26	N 2,51

Ein mit Veracevinlösung getränktes Filtrierpapier färbte sich nach dem Besprühen mit einer alkalischen Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung (TTC) erst nach 2 - 3 Stunden rot.

STEVENSON und FIESER[53] stellten fest, daß Koprostan-4-on (XXVa) kein Oxim, Semicarbazon oder 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildet. Dementsprechend fielen Versuche, die Ketogruppe im cis-4-Ketol XVIII des Veracevins durch Oxim-Titration nach den üblichen Methoden[54] oder durch Darstellung eines Oximes von XVIII experimentell nachzuweisen, negativ aus.

---

53) R.STEVENSON, L.F.FIESER, J.Amer.chem.Soc. 78, 1409 (1956).

54 a) Monographie-Entwürfe zum DAB 7, 2. Veröffentlichung (S. 81), Deutscher Apotheker-Verlag, Govi-Verlag, Stuttgart und Frankfurt 1963.

b) HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 7/1 (S. 471) und Bd. 2 (S. 446 und 458), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954 und 1953.

Ultraviolettspektrum von Veracevin (1)

Das UV-Spektrum zeigt von 227 bis 263 nm eine kleine Bande (log ε = 1,23; c = 0,197 Mol/l, gemessen in Dioxan), die wohl auf den $n \rightarrow \pi^*$-Übergang der Ketogruppe in der Ketolform XVII des Veracevins zurückzuführen ist (Lit. 15).

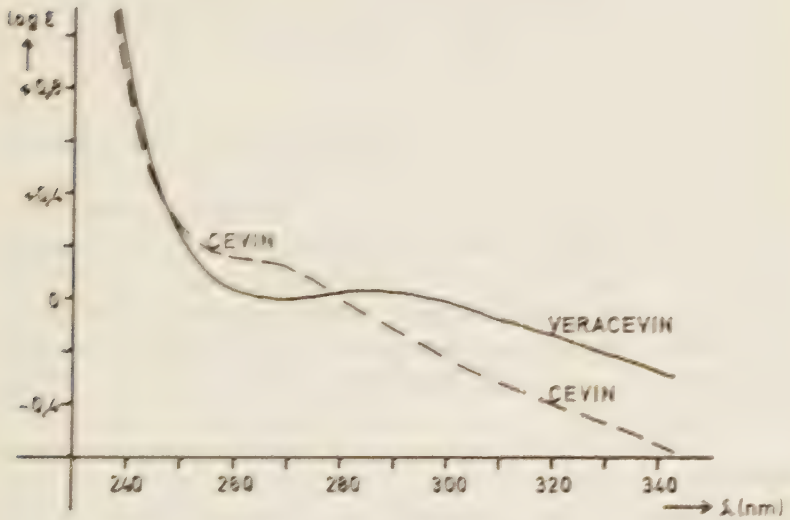


Abb. 1a: UV-Kurven von Veracevin und Cevin in Dioxan

Das IR-Spektrum weist keinerlei Absorption einer CO-Bande auf.

UV-Spektrum: s. Abb. 4a und Tab. 2; c = 0,197 Mol/l, Schichtdicke 5,0 cm.
NMR-Spektrum: s. Abb. 1a und Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 3 (18-, 21- und 21-Methyl-Protonen).

Darstellung von Cevagenin (II)[10 b]

11,6 g Veracevin (I) wurden in 90 ml Methanol gelöst und

mit 5,15 ml einer 1n-Natronlauge versetzt. Die Mischung wurde während 30 Minuten auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, abgekühlt, mit 200 ml Wasser verdünnt und 5 Mal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 sicc. geklärt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der weiße, schaumige Rückstand wurde in wenig heißem Essigsäureaethylester aufgelöst. Es entstand sofort ein feinkristalliner Niederschlag von Cevagenin (Mol.-Gew. 509,6). Ausbeute: 3,63 g = 31% d. Th.

Durch Einengen wurden aus der Mutterlauge weitere 2,7 g Substanz kristallin erhalten, die sich nach spektroskopischen Untersuchungen als nicht umgesetztes Veracevin erwiesen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel und 3stündigem Trocknen i. Hochvak. bei 120° zeigte II folgendes Verhalten beim Schmelzen: 177 - 180° teilweise geschmolzen, 190 - 205° Rekristallisation, 238 - 242° durchgeschmolzen (Lit.: 176 - 179° und 240 - 244°).

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{43}NO_8$ (509,6)	Ber.:	C 63,63	H 8,51	N 2,75	O 25,12
	Gef.:	C 63,23	H 8,55	N 3,20	O 25,57

Ein mit Cevageninlösung getränktes Filtrierpapier färbte sich nach dem Besprühen mit einer alkalischen Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung (TTC) sofort tiefrot[14].

Spektroskopische Untersuchung des Cevagenins (II)

Das UV-Spektrum[37 a)] besitzt bei 280 nm ein Maximum mit log ε = 1,50 für die Ketogruppe an C-4 (c = 0,0197 Mol/l, gemessen in Dioxan).

Das IR-Spektrum zeigt für die Ketogruppe eine Bande bei 1710 cm^{-1}.

CD-Spektrum: S. Abb. 17 und Tab. 4 bzw. 5; c = $3{,}93 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.
NMR-Spektrum: S. Tab. 4 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen).

Darstellung von Cevin (III)

a) Darstellung von Cevin-Kalium aus Veratrin reinst MERCK[55]

In einem Rundkolben wurden 60 g Kaliumhydroxid in Rotulis in 240 ml Aethanol (96%) in der Wärme gelöst und die gelbe Lösung zu 50 g Veratrin reinst MERCK zugegeben. Die Mischung wurde auf dem Wasserbade unter Rückfluß während 8 Stunden am Sieden erhalten. Sodann wurde der Ansatz über Nacht stehen gelassen. Er erstarrte beim Abkühlen zu einer weichen Masse von butterartiger Konsistenz. Die Kristalle von Cevin-Kalium (Mol.-Gew. 548,7) wurden auf einem weiten Büchner-Trichter in kleinen Portionen gesammelt und mit wenig Aethanol bis fast zur Farblosigkeit gewaschen. Zwischen Filtrierpapier wurde im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute: 48 g.

b) Darstellung von Cevin aus Cevin-Kalium[56]

Die 48 g Cevin-Kalium wurden mit 200 ml Wasser übergossen. Sie lösten sich praktisch nicht mehr auf, da der größte Teil des instabilen Cevin-Kaliums an der Luft schon in die freie Base und Kaliumcarbonat zerfallen war. Trotzdem wurde 2 Stunden lang CO_2 eingeleitet, wobei sich die Menge des auf dem Boden des Gefäßes befindlichen Cevins nur unwesentlich vergrößerte. Die überstehende gelbe, klare Lösung wurde abgegossen. Das Kristallisat von rohem Cevin (Mol.-Gew. 509,6) wurde abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 31 g = 80% d. Th.

Die rohen Cevinkristalle wurden in wenig heißem Methanol gelöst und der Lösung etwa die gleiche Menge Wasser zugesetzt. Nach längerem Stehen erfolgte Kristallisation.

---

55) Dissertation H.MÖHRLE, Tübingen 1957.
56) M.FREUND, H.P.SCHWARZ, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 800 (1899).

Aus demselben Lösungsmittel wurde einmal umkristallisiert und die Kristalle mit Aethanol, Aceton und Äther gewaschen. Laut Elementaranalyse enthielt das luftgetrocknete Präparat zwei Mole Kristallwasser:

$C_{27}H_{43}NO_8 \cdot 2\ H_2O$ (545,6) Ber.: C 59,43 H 8,68 N 2,57 O 29,32
Gef.: C 59,68 H 8,86 N 2,47 O 28,92

Nach Trocknung des wasserhaltigen Cevins 12 Stunden i. Hochvak. bei 140° wurde erneut eine Elementaranalyse durchgeführt:

$C_{27}H_{43}NO_8$ (509,6) Ber.: C 63,63 H 8,51 N 2,75 O 25,12
Gef.: C 63,85 H 8,48 N 2,99 O 24,41

Schmp. des getrockneten Cevins: Um 165° Erweichung, 180 bis 182° durchgeschmolzen (Lit.: 165 - 170° Erweichung, 195 - 200° durchgeschmolzen).

Ein mit Cevinlösung getränktes Filtrierpapier färbte sich nach dem Besprühen mit einer alkalischen Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung (TTC) auch in der Hitze nach mehreren Stunden nicht.

Spektroskopische Untersuchung des Cevins (III)

Das UV-Spektrum weist um 270 nm eine schwache Schulter auf ($\log \varepsilon = 0{,}11$, $c = 0{,}197$ Mol/l, gemessen in Dioxan), die vermutlich von der Ketogruppe in der Ketolform XIX des Cevins verursacht wird (Abb. 18).

Das IR-Spektrum zeigt keine Andeutung einer CO-Bande.
CD-Spektrum: S. Abb. 4a und Tab. 2; $c = 0{,}197$ Mol/l, Schichtdicke 5,0 cm.
NMR-Spektrum: S. Abb. 1b und Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen).

Dünnschichtchromatographische Untersuchung (DC) der Alkamine

Cevagenin (II) unterscheidet sich von seinen beiden Isomeren Veracevin (I) und Cevin (III) in der Löslichkeit durch eine Zunahme der Lipophilie. Deshalb läßt es sich auf neutralem Aluminiumoxid bei einer Laufstrecke von 15 cm mit dem Fließmittel B) und dem Rf von 0,33 gut von Veracevin und Cevin (Rf 0,53) trennen (Abb. 19a).

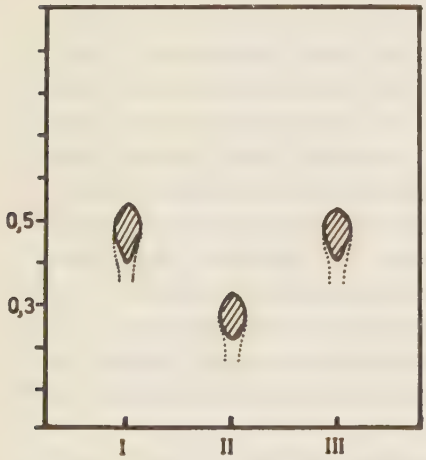


Abb. 19a: DC von Veracevin (I), Cevagenin (II) und Cevin (III) mit Fließmittel B).

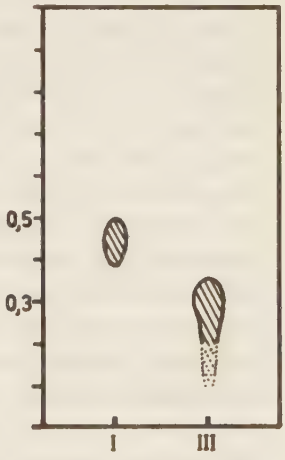


Abb. 19b: DC von Veracevin (I) und Cevin (III) mit Fließmittel C).

Diese Methode eignet sich gut zum Reinheitsnachweis für Cevagenin. ZEITLER[57] gibt ein Fließmittel (Cyclohexan/Diaethylamin = 70:30) zur Trennung von Veracevin (I) und Cevin (III) auf frisch aktivierten Kieselgel HF 254-Platten an. Da aber eine Isomerisierung des Veracevins in diesem alkalischen Fließmittel nicht auszuschließen ist, wurde versucht, eine DC-Unterscheidung der beiden

57) H.-J.ZEITLER, J.Chromatogr.(Amsterdam) 18, 180 (1965).

isomeren Alkamine in neutralem Milieu herbeizuführen. Dies gelang auf neutralem Aluminiumoxid mit dem Fließmittel C) bei einer Laufstrecke von 15 cm (Abb. 19b). Die Rf-Werte sind für Veracevin 0,50 und für Cevin 0,36.

Darstellung von Veracevin-3-monoacetat[58)]

Der Lösung von 10 g Veracevin in 100 ml Pyridin wurden bei 0° 1,60 ml Acetylchlorid zugetropft. Nach 20stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die hellgelbe Lösung in 50 ml gekühlter 5proz. Natriumcarbonat-Lösung gegossen und mit jeweils 20 ml Chloroform 5 Mal ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroform-Auszüge wurden zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. geklärt, filtriert und i. Vak. bei 20° zur Trockne eingedampft. Der braune, harzige Rückstand wurde zweimal aus Aceton schaumig aufgezogen, einige Stunden i. Vak. gehalten und dann kurz erwärmt, um möglichst viel Pyridin zu entfernen. Dem Dünnschichtchromatogramm (mit Fließmittel A) zufolge bestand der Ansatz aus einer größeren Menge nicht acetyliertem Veracevin, aus 50 bis 60% Monoacetat und einer kleinen Menge Diacetat.

Zur Entfernung der nicht umgesetzten Base und zur Reinigung des amorphen Rückstandes wurde der gesamte Ansatz an 150 g saurem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, chromatographiert und mit nicht weiter vorbehandeltem Chloroform (2 l) eluiert. Laut DC (Fließmittel A) enthielt der hellgelbe, aus Aceton schaumig aufgezogene und einige Stunden i. Hochvak. getrocknete Elutionsrückstand (4,2 g) neben einem kleinen Anteil Diacetat zur Hauptsache das Veracevin-3-monoacetat.

2,7 g dieses Gemisches wurden zur weiteren Auftrennung erneut an 150 g saurem Al_2O_3, Aktivitätsstufe II, chro-

58) Z.J.VEJDĚLEK, K.MACEK, B.BUDĚŠÍNSKÝ, Collect.czechoslov.chem.Commun. 22, 98 (1957).

matographiert. Als Elutionsmittel wurde trockenes Chloroform, dem 2% absolutes Aethanol zugesetzt worden waren, verwendet[x]. Bei einer Tropfgeschwindigkeit von 250 Tr./Min. wurden insgesamt 13 Fraktionen abgenommen, von denen die ersten 10 jeweils zwischen 300 und 600 ml, die letzten zwei bis drei Liter Elutionsmittel enthielten. Die DC-Untersuchung (Fließmittel A) der vom Lösungsmittel befreiten Fraktionen ergab, daß die Eluate 1 und 2 (173 mg) fast reines Diacetat enthielten, die Eluate 3 bis 6 (522 mg) etwa zu gleichen Teilen Di- und Monoacetat, die Eluate 7 bis 12 (1,22g) Monoacetat mit einer Spur Diacetat und Eluat 13 (172 mg) neben der Hauptmenge Monoacetat und einer Spur Diacetat bereits wieder eine kleine Menge an nicht acetyliertem Veracevin, das durch Verseifung des Monoacetates auf der Säule entstanden ist, enthielten. 1 g des bei 60° i. Hochvak. getrockneten Rückstandes der Eluate 7 bis 12 wurde in wenig heißem Aceton gelöst und mit Wasser tropfenweise bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach einigen Wochen begann die Kristallisation des Veracevin-3-monoacetates (Mol.-Gew. 551,7). Durch mehrmaliges Einengen der Mutterlauge wurden insgesamt 160 mg erhalten. Eine Kristallisation des Monoacetates konnte nicht bei jedem Ansatz erzielt werden; vermutlich ist die Tendenz zu kristallisieren sehr stark vom Reinheitsgrad der Lösung abhängig.

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser lag der Schmp. bei 202 - 204° (Lit. 203 - 204,5°).
Zur Elementaranalyse wurde 24 Stunden bei 60° i. Hochvak. getrocknet:

$C_{29}H_{45}NO_9 \cdot 1\ H_2O$ (569,7) Ber.: C 61,14 H 8,32
Gef.: C 61,39 H 8,14

Veracevin-3-monoacetat enthält ein Mol Kristallwasser.

---

x) Aus absolutem, aethanolfreiem Chloroform sind keine Basen eluierbar.

Spektroskopische Untersuchung des Veracevin-3-monoacetates

Das IR-Spektrum besitzt bei 1745 cm^{-1} eine Bande für die Estercarbonylgruppe.

CD-Spektrum: S. Tab. 2; c = 0,068 Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

NMR-Spektrum: S. Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen, 3-Acetylgruppe).

Darstellung von Veracevin-3,4,16-triacetat und Veracevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetat

(Abgeänderte Vorschrift nach Lit. 10 a und 58)

3,5 g Veracevin, in 70 ml Acetanhydrid und 35 ml Pyridin gelöst, wurden unter Rühren während 6 Stunden auf 70° im Paraffinbad erhitzt. Die Umsetzung wurde im DC (Fließmittel A) verfolgt: Nach der genannten Umsetzungszeit war keine freie Base mehr nachweisbar. Dem dunkelbraunen Reaktionsgemisch wurden unter Eiskühlung 20 ml Wasser zugesetzt und mit Natriumcarbonat neutralisiert, bis sich eine ölige Schicht abzutrennen begann. Sodann wurde mit 8 x 30 ml Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroform-Auszüge zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet. Da der Abdampfrückstand noch Essigsäure enthielt, wurde er in 20 ml 5proz. $NaHCO_3$-Lösung aufgenommen und nocheinmal auf dieselbe Weise mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der getrocknete, schaumige Rückstand dünnschichtchromatographisch untersucht: Es waren im Fließmittel A zwei Flecke mit den Rf-Werten von 0,80 und 0,85 zu beobachten, von denen der erste mit authentischem Veracevintriacetat, der zweite mit Veracevin-orthoacetat-triacetat identisch waren.

Die längere Reaktionszeit bei 70° führt offensichtlich neben der Acetylierung der Hydroxylgruppen an C-3, C-4 und C-16 auch zur Bildung des Orthoacetates. Bei kürzeren Reaktionszeiten und höherer Temperatur wurde bisher aus

diesem Reaktionsgemisch nur das Triacetat isoliert, wo-hingegen zur Darstellung des Orthoacetat-triacetates immer Perchlorsäure angewendet werden mußte[6), 10a), 11a), 58)]. Der amorphe Rückstand wurde an 100 g saurem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, chromatographiert; es wurden mit unvorbehandeltem Chloroform 30 Fraktionen zu 15 - 30 ml eluiert. Die Überprüfung der Fraktionen im DC ergab, daß die Eluate 1 bis 3 keine Basen, 4 bis 6 das Orthoacetat-triacetat, 7 ein Gemisch aus gleichen Teilen Orthoacetat-triacetat und Triacetat und die restlichen reines Triacetat in abnehmenden Mengen enthielten. Der Rückstand der vereinigten Fraktionen 8 bis 30 (2,35 g) wurde in Äther aufgenommen, die Trübung mit wenig Chloroform entfernt, die Lösung eingeengt und wieder mit Äther versetzt. Nach zweimaliger Wiederholung dieses Vorganges begann die Kristallisation des Veracevin-3,4,16-triacetates (Mol.-Gew. 635,7). Ausbeute: 1,3 g = 30% d. Th.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel und Trocknen während 12 Stunden bei 110° i. Hochvak. besaß das Triacetat einen Schmp. von 237 bis 240° (Lit.: 239 - 241°).

Elementaranalyse:

$C_{33}H_{49}NO_{11}$ (635,7) Ber.: C 62,35 H 7,77 N 2,20
Gef.: C 62,32 H 7,90 N 2,37

Die Fraktionen 4 bis 6 wurden vereinigt, auf ein kleines Volumen eingeengt und mit derselben Menge Äther versetzt. Nach weiterem Einengen der Lösung kristallisierte das Veracevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetat (Mol.-Gew. 659,8) in feinen Nädelchen aus. Ausbeute: 800 mg = 18% d. Th.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel lag der Schmp. bei 253 - 255° (Lit.: 253 - 254,5°). Zur Elementaranalyse wurde 5 Stunden bei 110° i. Hochvak. getrocknet:

$C_{35}H_{49}NO_{11}$ (659,8) Ber.: C 63,72 H 7,49 N 2,12
Gef.: C 63,53 H 7,80 N 2,45

Spektroskopische Untersuchung des Veracevin-D-ortho-acetat-triacetates und Veracevin-triacetates

Das IR-Spektrum des Triacetates besitzt bei 1735 cm^{-1}, 1740 und 1750 cm^{-1} getrennte Banden für die drei Estercarbonylgruppen.

Das IR-Spektrum des Orthoacetat-triacetates weist bei 1750 cm^{-1} die nicht aufgelöste Estercarbonylbande und bei 1140 bzw. 1405 cm^{-1} Banden für die Orthoacetylgruppe auf.

CD-Spektrum (Triacetat): S. Tab. 2; c = 0,092 Mol/l, Schichtdicke 3,0 cm.

NMR-Spektrum: S. Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen, Acetyl- und Orthoacetylgruppen).

Darstellung von Veracevin-3,4-diacetat[58)]

600 mg Veracevin-3,4-16-triacetat wurden in 60 ml frisch absolutiertem Methanol gelöst und die Veränderung der Lösung im DC (Fließmittel A) verfolgt. Nach 30stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Methanolyse abgebrochen: Dem DC zufolge war praktisch alles Triacetat zum Diacetat umgesetzt worden. Das Methanol wurde i. Vak. abdestilliert und der Rückstand im Exsikkator getrocknet. Da er laut DC nur Spuren Triacetat, aber kein Monoacetat (Lit. 58) enthielt, wurde er nicht säulenchromatographisch gereinigt. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, filtriert, zur Trockne eingedampft und in Benzol aufgenommen. Nach Eintritt völliger Lösung kristallisierte das Veracevin-3,4-diacetat (Mol.-Gew. 593,7) sehr rasch in feinen, verfilzten Nädelchen. Ausbeute: 450 mg = 80% d. Th.

Aus Benzol wurde zweimal umkristallisiert und 24 Stunden bei 140° i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 270 - 272° (Lit. 286 - 287°); Sublimation während des Erhitzens.

Elementaranalyse:

$C_{31}H_{47}NO_{10}$ (593,7) Ber.: C 62,71 H 7,98 N 2,36
Gef.: C 62,47 H 8,25 N 2,71

Spektroskopische Untersuchung des Veracevin-3,4-diacetates

Das IR-Spektrum zeigt bei 1750 cm^{-1} eine Bande für die Estercarbonylgruppen.

CD-Spektrum: S. Tab. 2; c = 0,160 Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

NMR-Spektrum: S. Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21-, 27-Methylgruppen, 3- und 4-Acetylgruppen).

Darstellung von Cevin-3-monoacetat

Der Lösung von 10 g getrocknetem Cevin in 100 ml Pyridin wurde bei -5° im Aceton-Eisbad unter Rühren 1,60 ml Acetylchlorid zugetropft. Der dabei entstehende weiße Niederschlag löste sich langsam wieder auf. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 10 Stunden am Rückfluß auf 50° erhitzt (24stündiges Stehen bei Raumtemperatur entsprechend der Darstellung von Veracevin-3-monoacetat führte bei diesem Ansatz nur zu Spuren von Cevin-3-monoacetat). Nach dieser Zeit war laut DC (Fließmittel A) neben Spuren von Diacetat aus der eingesetzten Basenmenge etwa zur Hälfte das Monoacetat entstanden. Das Reaktionsgemisch wurde in 50 ml gekühlter 5proz. Natriumcarbonatlösung gegossen und mit 5 x 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand eine Stunde i. Vak. auf 100° erwärmt, um das Pyridin zu entfernen.

8,0 g des Gemisches wurden an 150 g saurem Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe II, chromatographiert und mit trockenem Chloroform, das 1% Aethanol enthielt, in 40 Fraktionen zu 30 ml eluiert. Entsprechend der DC-Unter-

suchung enthielten die ersten drei Fraktionen keine Basen, Fraktion 4 - 10 (1,7 g) Monoacetat mit abnehmenden, kleinen Mengen Diacetat, Fraktion 11 - 35 (3,7 g) reines Monoacetat und Fraktion 36 - 40 (0,4 g) Monoacetat mit Spuren von nicht acetyliertem Cevin.

Kristallisationsversuche aus Aceton/Wasser, Aceton/Äther oder Äther/Cyclohexan führten zu keinem Erfolg; in der Aceton/Wasserlösung war das Monoacetat während des 14-tägigen Stehens sogar zu einem Drittel der eingesetzten Menge hydrolysiert worden. Auch die Bildung eines Salzes (Perchlorat usw.) schlug fehl, da das Monoacetat innerhalb kurzer Zeit verseift wurde.

Um nun eine fehlerfreie spektroskopische Untersuchung des Cevin-3-monoacetates durchführen zu können, wurde der Abdampfrückstand der Fraktionen 11 - 35 noch einmal an 100 g saurem Al_2O_3 chromatographiert. Da in diesem Rückstand aber immer noch ketonhaltige Abbauprodukte, die einen CE des Cevin-3-monoacetates hätten vortäuschen können, befürchtet werden mußten, wurde zusätzlich eine Extraktion mit Girard-D-Reagens[59] (N,N-Dimethylglycin-hydrazid-hydrochlorid) vorgenommen.

400 mg chromatographisch reines Cevin-3-monoacetat wurden in 4 ml Aethanol gelöst und der Lösung 0,4 ml Eisessig und 20 mg Girard-D-Reagens zugesetzt (berechnet auf etwa 10% "Keton" im Cevinmonoacetat). Nach Eintritt völliger Lösung wurde unter Lichtabschluß 24 Stunden stehen gelassen, danach mit 10 ml Eiswasser verdünnt, mit 5proz. Na_2CO_3-Lösung alkalisiert und bei schwacher Beleuchtung mit 5 x 10 ml gekühltem Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit 5 x 30 ml Wasser ausgezogen, um die wasserlöslichen Hydrazone aus dem $CHCl_3$ zu entfernen. Die Chloroformlösung wurde mit Na_2SO_4

---

59) M.VISCONTINI, J.MEIER, Helv.chim.Acta 33, 1773 (1950).

sicc. geklärt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton schaumig aufgezogen und bei 60° 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Das so gewonnene amorphe Cevin-3-monoacetat (Mol.-Gew. 551,7) war spektroskopisch und chromatographisch rein. Schmp. 158 - 161°.
Elementaranalyse:

$C_{29}H_{45}NO_9 \cdot 2\ H_2O$ (587,7) Ber.: C 59,27 H 8,40 N 2,38
Gef.: C 59,12 H 7,94 N 2,93

Das amorphe Produkt enthält nach dieser milden Trocknung noch zwei Mole Wasser.

Spektroskopische Untersuchung des Cevin-3-monoacetates

Das UV-Spektrum weist erst bei 230 nm die Endabsorption auf. Das IR-Spektrum besitzt bei 1740 cm^{-1} die Estercarbonylbande.

CD-Spektrum: S. Tab. 2; c = 0,036 Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

NMR-Spektrum: S. Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21-, 27-Methyl- und 3-Acetylgruppen).

Spektroskopische Untersuchung des Cevin-3,4-di-, Cevin-3,4,16-tri- und Cevin-D-orthoacetat-3,4,16-triacetates[x)]

Das IR-Spektrum von Cevin-3,4-diacetat zeigt bei 1745 cm^{-1}, das von Cevin-3,4,16-triacetat bei 1745 cm^{-1} und das vom Orthoacetat-triacetat bei 1728 bzw. 1740 cm^{-1} starke Estercarbonylbanden. Das Orthoacetat-triacetat besitzt außerdem bei 1133 und 1400 cm^{-1} Banden für die Orthoacetatgruppierung.

CD-Spektren: S. Tab. 2; c = 0,085 Mol/l (Diacetat) und c = 0,031 Mol/l (Triacetat), Schichtdicken 2,0 und 3,0 cm.

NMR-Spektren: S. Tab. 1 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen, Acetyl- und Orthoacetylgruppen).

---

x) Herrn Apotheker H.-H. Scheltdorf danke ich für die Überlassung von Proben dieser Substanzen.

Darstellung von Cevagenin-C-orthoacetat-3,16-diacetat[11 a)]

3,6 g Cevagenin wurden in 22 ml Pyridin und 36 ml Essigsäureanhydrid gelöst und während 2 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. In das erkaltete Gemisch wurden 36 ml Wasser zugesetzt und die Lösung nach einiger Zeit i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 70 ml Wasser aufgenommen, mit 2n Ammoniaklösung alkalisiert und mit 5 x 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen (3 x 50 ml), zur Trockne eingedampft, dreimal in wenig Wasser aufgeschwemmt und bei 50° i. Vak. getrocknet. Nachdem das Pyridin völlig entfernt war, kristallisierte das Cevagenin-C-orthoacetat-3,16-diacetat (Mol.-Gew. 617,7) nach dem Anlösen in Chloroform aus Äther in länglichen Prismen aus. Ausbeute: 3,2 g = 73% d. Th.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel lag der Schmp. bei 280 - 283° (Zersetzung) (Lit.: 268 - 270°).
Zur Elementaranalyse wurde bei 140° 12 Stunden i. Hochvak. getrocknet:

$C_{33}H_{47}NO_{10}$ (617,7) Ber.: C 64,17 H 7,66 N 2,27
Gef.: C 64,18 H 7,96 N 2,08

Spektroskopische Untersuchung des Cevagenin-C-orthoacetat-3,16-diacetates

Das UV-Spektrum[37 a)] besitzt bei 286 nm ein Maximum mit log ε = 1,51 für die Ketogruppe an C-4 (c = 0,013 Mol/l; gemessen in Dioxan). Das IR-Spektrum zeigt bei 1730 und 1745 cm^{-1} Banden für die Keto- und Estercarbonylgruppen, bei 1130 und 1410 cm^{-1} Banden für die Orthoacetatgruppe.
CD-Spektrum: S. Tab. 4; c = $3,64 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.
NMR-Spektrum: S. Tab. 4 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methyl-, Acetyl- und Orthoacetylgruppen).

Darstellung von Cevagenin-C-orthoacetat[49 b)]

Eine Lösung von 3,0 g Cevagenin-C-orthoacetat-3,16-diacetat in 60 ml 5proz. methanolischer Kalilauge wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur im Dunkeln stehen gelassen. Danach wurden dem Ansatz 300 ml Wasser zugesetzt und die Mischung 5 Mal mit je 70 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen (2 x 100 ml), über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der chloroform-freie, harzige Rückstand kristallisierte aus etwa 20 ml Aceton in feinen Nadeln von Cevagenin-C-orthoacetat (Mol.-Gew. 533,6) aus. Ausbeute: 2,0 g = 77% d. Th.

Aus Aceton wurde einmal umkristallisiert und 12 Stunden bei 140° i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 174 - 178° (Lit. 176 - 178°).

Elementaranalyse:

$C_{29}H_{43}NO_8$ (533,6) Ber.: C 65,27 H 8,12 N 2,62
Gef.: C 65,14 H 8,17 N 2,25

Spektroskopische Untersuchung des Cevagenin-C-orthoacetates

Die optische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -40,0°$, gemessen in Aethanol Uvasol MERCK (c = 1,0), Schichtdicke 10 cm (Lit. - 40,0°).

Das IR-Spektrum zeigt bei 1715 cm^{-1} die C-4-Ketobande und bei 1130 bzw. 1410 cm^{-1} die Banden für die Orthoacetatgruppe.

CD-Spektrum: S. Tab. 4; c = $3,94 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

NMR-Spektrum: S. Abb. 15 und Tab. 4 (Protonen an C-3 und C-16) bzw. Tab. 7 (19-, 21- und 27-Methylgruppen, Orthoacetylgruppe).

Chemische Verschiebungen der Methyl-, Acetyl- und Orthoacetylgruppen in den NMR-Spektren der freien und acetylierten Alkamine

Veracevin

	L.-M.	19-Me	21-Me	27-Me/J(Hz)	3-,4-und 16-Ac	0-Ac
Veracevin	$CDCl_3$	9,03	8,86	8,91/7 Hz	-	-
	CD_3OD	9,01	8,87	8,88/6,5 Hz	-	-
3-Monoacetat	$CDCl_3$	9,03	8,87	8,93/7,5 Hz	7,92	-
	CD_3OD	-	-	-	-	-
3,4-Diacetat	$CDCl_3$	8,98	8,85	8,92/8 Hz	7,94/7,98	-
	CD_3OD	8,91	8,75	8,84/8 Hz	7,96/8,00	-
3,4,16-Triacetat	$CDCl_3$	8,94	8,94	8,93/7 Hz	7,97/8,00/8,03	-
	CD_3OD	8,96[x]	8,92[x]	8,90/7 Hz	8,00/8,04/8,04	-
D-Orthoacetat-3,4,16-triacetat	$CDCl_3$	9,03[x]	9,01[x]	8,95/7,5 Hz	7,97/8,00/8,03	8,50
	CD_3OD	-	-	-	- - -	-

Tab. 7a (Chemische Verschiebung in τ (ppm))

Cevin

	L.-M.	19-Me	21-Me	27-Me/J(Hz)	3-,4-und 16-Ac	0-Ac
Cevin	$CDCl_3$	9,07	8,86	8,92/7 Hz	-	-
	CD_3OD	9,03	8,86	8,87/7 Hz	-	-
3-Monoacetat	$CDCl_3$	9,03	8,85	8,91/7 Hz	7,89	-
	CD_3OD	8,99	8,85	8,87/7 Hz	7,93	-
3,4-Diacetat	$CDCl_3$	9,01	8,86	8,91/7,5 Hz	7,93/7,97	-
	CD_3OD	8,97	8,87	8,89/7 Hz	7,97/8,03	-
3,4,16-Triacetat	$CDCl_3$	8,97[x]	8,93[x]	8,92/6,5 Hz	7,94/7,98/8,03	-
	CD_3OD	8,97[x]	8,94[x]	8,91/7 Hz	7,97/8,02/8,03	-
D-Orthoacetat-3,4,16-triacetat	$CDCl_3$	9,06	8,98	8,93/6,5 Hz	7,96/7,97/8,00	8,41
	CD_3OD	-	-	-	- - -	-

Tab. 7b (Chemische Verschiebung in τ (ppm))

x) Die umgekehrte Zuordnung ist nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Cevagenin

	L.-M.	19-Me	21-Me	27-Me/J(Hz)	3-und 16-Ac	O-Ac
Cevagenin	$CDCl_3$	9,20	8,88	8,94/7 Hz	-	-
	CD_3OD	9,18	8,87	8,89/7 Hz	-	-
C-Ortho-acetat	$CDCl_3$	9,31	8,81	8,93/7 Hz	-	8,45
	CD_3OD	9,28	8,81	8,88/7 Hz	-	8,48
C-Ortho-acetat-3,16-diacetat	$CDCl_3$	9,28	8,87	8,96/7 Hz	7,89/8,02	8,44
	CD_3OD	-	-	-	-	-

Tab. 7c (Chemische Verschiebung in τ (ppm))

Dünnschichtchromatographie der Alkamin-Acetate auf neutralem Aluminiumoxid

Veracevin- und Cevinacetate mit Fließmittel A)

	Veracevin	Cevin
Alkamin	Rf 0,34	Rf 0,27
3-Monoacetat	Rf 0,60	Rf 0,65
3,4-Diacetat	Rf 0,71	Rf 0,74
3,4,16-Triacetat	Rf 0,80	Rf 0,80
D-Orthoacetat-3,4-16-triacetat	Rf 0,85	Rf 0,84

Tab. 8a

Cevageninacetate mit Fließmittel A)

Cevagenin	-C-orthoacetat	-C-orthoacetat-3,16-diacetat
Rf 0,21	Rf 0,57	Rf 0,75

Tab. 8b

Darstellung von Cevinnitrat

2,5 g Cevin wurden in 30 ml Methanol gelöst und mit 65proz. Salpetersäure tropfenweise bis pH 3 versetzt. Die Lösung wurde im Vakuum weitgehend eingeengt und mit 20 ml Wasser verdünnt. Nach zweimaligem Einengen und Versetzen

mit Wasser kristallisierte reines Cevinnitrat aus der Lösung aus. Ausbeute: 2,3 g = 82% d. Th.

Nach 24stündigem Trocknen bei 140° i. Hochvak.: Schmp. unscharf über 300° (Zersetzung) (Lit. 302°).
Elementaranalyse:

$C_{27}H_{43}NO_8 \cdot HNO_3$ (572,6)	Ber.:	C 56,63	H 7,74	N 4,89
	Gef.:	C 56,78	H 7,93	N 4,75

Perjodat-Spaltprodukt XXXVIIb aus Cevinnitrat[21)]

Der Lösung von 2,0 g Cevinnitrat in 50 ml Methanol wurde eine Lösung von 0,75 g Natriummetaperjodat MERCK in 50 ml Wasser zugesetzt und der Ansatz 30 Min. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert und die leicht getrübte Lösung bei 0° der Kristallisation überlassen. Die nach einiger Zeit abgesaugten Kristalle von Cevin-aldehydo-γ-lakton-nitrat (Mol.-Gew. 570,6) wurden noch einmal aus Methanol/Wasser umkristallisiert und einige Tage bei 70° i. Hochvak. getrocknet. Ausbeute: 1,41 g = 71% d. Th. Kein scharfer Schmp.: Bei 205 - 210° Erweichung, dann Zersetzung (Lit.: Bei ca. 220° Erweichung, 286 - 288° Zersetzung).
Elementaranalyse:

$C_{27}H_{41}NO_8 \cdot HNO_3$ (570,6)	Ber.:	C 56,83	H 7,42	N 4,91
	Gef.:	C 56,56	H 7,69	N 4,61

IR-Spektrum: Bei 1745 cm^{-1} liegt die nicht aufgelöste starke Bande für die Aldehyd- und Lakton-carbonylgruppe.
CD-Spektrum: $c = 1{,}75 \cdot 10^{-2}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

Freisetzung der Base XXXVIIa aus dem Nitrat XXXVIIb

500 mg Cevin-aldehydo-γ-lakton-nitrat wurden in 20 ml Methanol gelöst und mit 50 ml einer 10proz. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die Mischung wurde 7 Mal mit 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Aus-

züge wurden mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und der Rückstand der Cevinaldehydo-γ-lakton-base (Mol.-Gew. 507,6) schaumig aufgezogen. Trocknung 12 Stunden bei 25° i. Hochvak. Ausbeute: 294 mg = 66% d. Th.

IR-Spektrum: CH-Valenzschwingung der Aldehydgruppe bei 2720 cm^{-1}
CO-Bande der Aldehydgruppe bei 1725 cm^{-1}
CO-Bande der γ-Laktongruppe bei 1780 cm^{-1}.
CD-Spektrum: c = $1{,}97 \cdot 10^{-2}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

Perjodat-Spaltprodukt XL von Cevagenin-C-orthoacetat

In Ansätzen, in denen Cevagenin-C-orthoacetat und Natriummetaperjodat in molaren Verhältnissen vorlagen, konnte nach etwa 2 Stunden Reaktionszeit kein Perjodat mehr nachgewiesen werden (durch Tüpfeln mit KJ und $NaHCO_3$ in H_2O). In den Abdampfrückständen, die nach insgesamt 6 Stunden Reaktionszeit erhalten wurden, lag aber nicht umgesetztes Cevagenin-C-orthoacetat noch zu etwa zwei Dritteln der eingesetzten Menge vor. Möglicherweise tritt neben der Spaltung zwischen C-3 und C-4 als Konkurrenzreaktion die N-Oxidbildung an Cevagenin-C-orthoacetat unter Verbrauch eines weiteren Moles Perjodat ein. Daher wurden 2 Mole Perjodat auf 1 Mol Orthoacetat zur Darstellung des Spaltproduktes XL eingesetzt.

700 mg Cevagenin-C-orthoacetat, die in 50 ml Methanol gelöst worden waren, wurden mit 560 mg Natriummetaperjodat MERCK (≙ 2 Mole) in 50 ml Wasser versetzt und 6 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wurde die klare und farblose Lösung i. Vak. stark eingeengt, mit $(NH_4)_2SO_4$ gesättigt, wobei ein weißer, flockiger Niederschlag entstand, und mit 5 x 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Mit verdünnter Salzsäure wurde auf pH 4 gebracht und noch einmal mit 5 x 10

ml $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand an XL (Mol.-Gew. 549,6) betrug 680 mg nach der Trocknung bei 25° i. Hochvak. (= 94% d. Th.).

IR-Spektrum (Abb. 20): CO-Bande der Aldehydgruppe bei 1720 cm^{-1}
CH-Valenzschwingung der Aldehydgruppe bei 2720 cm^{-1}
Banden der Orthoacetatgruppe bei 1130 und 1405 cm^{-1}
(aufgenommen in Chloroform, Kompensationsmethode).

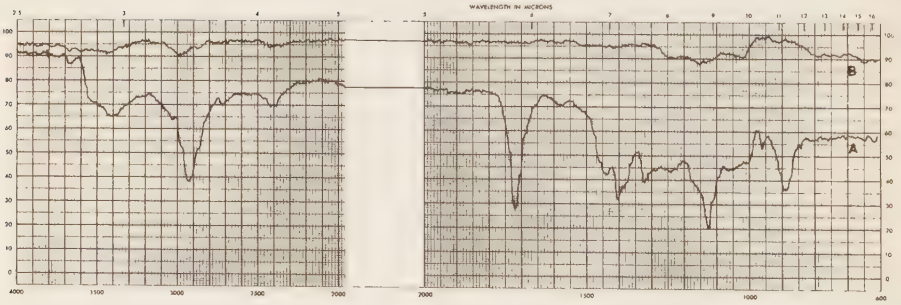


Abb. 20: IR-Spektrum des Perjodat-Spaltproduktes XL in $CHCl_3$ (A) und Kompensationsspektrum von $CHCl_3$ (B).

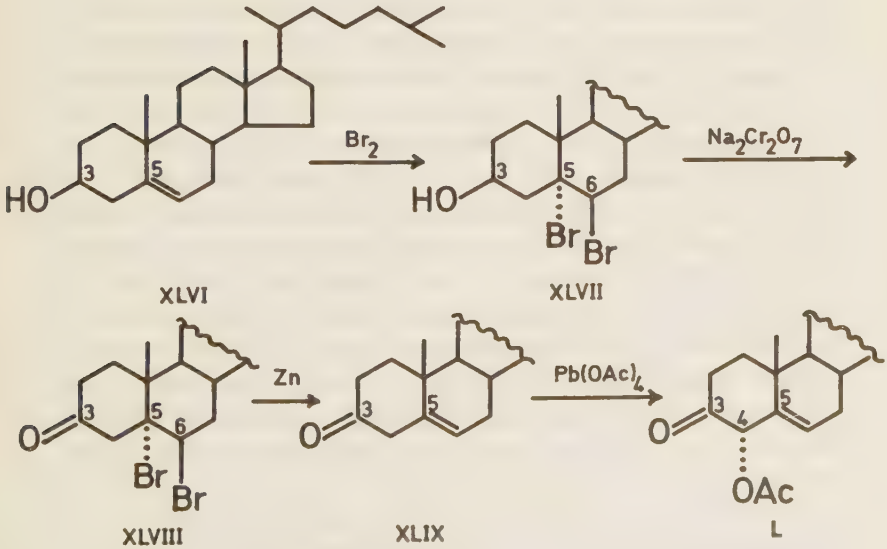
Darstellung von Koprostan-4-on und Cholestan-4-on[60), 53)]

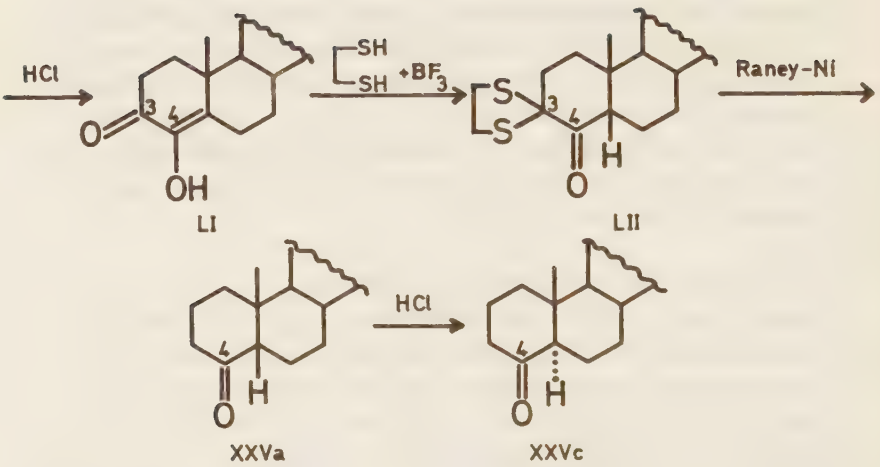
Die Synthese wurde im Wesentlichen nach den jeweils zitierten Literatur-Darstellungen vorgenommen. Bei der Abspaltung des Broms durch Zink entstand neben dem erwünschten Δ5-Cholesten-3-on aber auch das konjugierte Δ4-Cholesten-3-on (im Formelschema nicht angegeben). Vermutlich

60 a) L.F.FIESER, J.Amer.chem.Soc. 75, 5421 (1953).
b) L.F.FIESER, R.STEVENSON, J.Amer.chem.Soc. 76, 1728 (1954).

hatten Spuren von Mineralsäuren zu dieser Isomerisierung geführt. Das Substanzgemisch wurde trotzdem der Oxydation durch Bleitetraacetat unterworfen. Dabei wurde bei dem ß,γ-ungesättigten Keton an C-4 eine äquatorial-ständige Hydroxylgruppe eingeführt, die natürlich verestert vorlag. Das konjugierte Keton konnte bei der nachfolgenden fraktionierten Kristallisation unverändert abgetrennt werden.

Bis auf die beiden Endprodukte wurden auf die Schmelzpunkte und Elementaranalysen verzichtet, da durch spektroskopische Methoden (NMR, CD, IR) eine eindeutige Charakterisierung der Zwischenprodukte gewährleistet war. Die bromhaltigen Anfangsprodukte wurden wegen der geringen Haltbarkeit ohne Charakterisierung sofort weiterverarbeitet.





5α, 6ß-Dibromcholestan-3ß-ol (XLVII) aus Cholesterin (XLVI)[60 a)]

In einem Liter absolutem Äther wurden 150 g Cholesterin (XLVI) (Mol.-Gew. 386,7) durch vorsichtiges Erwärmen gelöst und der auf 25° abgekühlten Lösung eine Mischung von 5 g wasserfreiem Natriumacetat, 68 g Brom und 600 ml Eisessig zugesetzt. Der sofort entstandene gelbe Niederschlag von Dibromid (Mol.-Gew. 546,5) wurde auf einem weiten Büchner-Trichter gesammelt und mit Eisessig bis zur schwachen Gelbfärbung des Produktes gewaschen. Durch Zugabe von 800 ml Wasser zu den vereinigten Filtraten und Waschflüssigkeiten wurde eine weitere Fraktion an Dibromid erhalten. Gesamtausbeute: 192,5 g = 82% d. Th. Die prozentuale Ausbeute wurde auf Grund eines von FIESER[60 a)] angegebenen 1:1-Essigsäure/Dibromid-Komplexes (Mol.-Gew. 606,5), der nach Trocknung bei Raumtemperatur entsteht, berechnet.

5α,6ß-Dibromcholestan-3-on (XLVIII) aus XLVII[60 a)]

Das gesamte, noch feuchte 5α,6ß-Dibromcholestan-3ß-ol

wurde mit 2 Litern Eisessig übergossen und in einem 5-l-Kolben, der mit Rührer und Eisbad versehen war, suspendiert. Eine auf 90° erwärmte Lösung von 80 g Natriumdichromat-dihydrat in 2 Litern Eisessig wurde in die gerührte Suspension gegeben. Die Temperatur der Mischung erreichte während der Oxydation etwa 60°; nach einigen Minuten hatte sich die Substanz völlig aufgelöst. Nach weiteren 2 Minuten wurde die dunkelbraune Lösung durch Eintauchen des Kolbens in das Eisbad auf 25° gebracht und der Rührer gestoppt, um die Abscheidung des Dibromketons (Mol.-Gew. 544,5) in gut filtrierbaren Kristallen zu erreichen. 400 ml Wasser wurden zugegeben und die Mischung auf 15° abgekühlt, das ausgeschiedene Produkt auf einem Büchner-Trichter gesammelt und mit Methanol bis zur Farblosigkeit der ablaufenden Flüssigkeit gewaschen. Ausbeute: 165,8 g = 87% d. Th.

Δ5-Cholesten-3-on (XLIX) aus XLVIII)[60 a)]

Das gesamte 5α,6ß-Dibromcholestan-3-on wurde in 2 Litern trockenem Äther suspendiert, mit 25 ml Eisessig versetzt und unter Rühren in einem Eisbad auf 15° abgekühlt. 40 g frischen Zinkstaubs wurden in Anteilen im Laufe von 5 Min. unter Erhalt einer Temperatur von 15 - 20° zugegeben. Nach Beendigung der exothermen Reaktion wurde das Eisbad entfernt, kurze Zeit weitergerührt, dann 70 ml Pyridin zugesetzt und der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und gut mit Äther gewaschen. Das farblose Filtrat wurde 3 Mal mit Wasser und einmal mit 600 ml einer 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, um die Essigsäure zu entfernen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und auf ein Volumen von 1 Liter eingeengt. 500 ml Methanol wurden zugegeben und wieder bis auf ein Volumen von 1 Liter eingedampft, wobei bereits Kristallisation eintrat. Nach einiger Zeit wurden die Kristalle abfiltriert, mit wenig Methanol gewaschen und bei Raumtemperatur getrocknet. Nach dem Einengen der Mutterlauge wurden ins-

gesamt 98,3 g Substanz erhalten = 84% d. Th. Nach NMR- und CD-spektroskopischen Untersuchungen bestand das Kristallisat aus etwa gleichen Teilen von Δ5-Cholesten-3-on (Mol.-Gew. 384,6) und Δ4-Cholesten-3-on (Mol.-Gew. 384,6). Das Dibromketon war demnach während der Debromierung mit Zink teilweise isomerisiert worden. Möglicherweise hatte das Dibromketon, das noch methanolfeucht verarbeitet worden war, Spuren von HBr enthalten; Mineralsäuren katalysieren die Isomerisierung in das konjugierte Keton sehr leicht.

NMR: Multiplett bei τ = 4,63 ppm, mittlere Bandenbreite 9 Hz für das C-6-Proton von Δ5-Cholesten-3-on (in $CDCl_3$). Singulett bei τ = 4,27 ppm, mittlere Bandenbreite 2,5 Hz für das C-4-Proton von Δ4-Cholesten-3-on (in $CDCl_3$).

CD: CE positiv, λ_{max} = 295 nm, $\Delta\varepsilon$ = 2,31, c = $3{,}90 \cdot 10^{-3}$ Mol/l für Δ5-Cholesten-3-on (in Dioxan), Schichtdicke 2,0 cm.
CE negativ, λ_{max} = 331 nm, $\Delta\varepsilon$ = 1,35, c = $2{,}78 \cdot 10^{-3}$ Mol/l für Δ4-Cholesten-3-on (in Dioxan), Schichtdicke 2,0 cm.

IR: Bei 1725 cm^{-1} die CO-Bande, bei 1665 cm^{-1} die Bande der Doppelbindung von Δ5-Cholesten-3-on.
Bei 1675 cm^{-1} die CO-Bande, bei 1615 cm^{-1} die Bande der Doppelbindung von Δ4-Cholesten-3-on.

Es war zu erwarten, daß das Δ4-Cholesten-3-on bei der nachfolgenden Oxydation mit Bleitetraacetat nicht stört. Da sich eine chromatographische Trennung der beiden ungesättigten Ketone nur schwer erreichen ließ, wurde das Gemisch weiterverarbeitet.

Δ5-Cholesten-4α-ol-3-on-acetat (L) aus XLIX[60 b)]

45 g des Gemisches von Δ5-Cholesten-3-on und Δ4-Cholesten-3-on wurden in 200 ml Benzol gelöst, auf 15° abgekühlt, mit 500 ml Eisessig verdünnt und mit 60 g fein zerriebenem

Bleitetraacetat unter Rühren versetzt. Bei einer Reaktionstemperatur von 15 - 20° war das Reagens innerhalb einer Stunde etwa zu 2/3 aufgelöst; nachdem eine weitere Stunde gerührt worden war, wurde das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Wasser wurde zugegeben, die Mischung mit Äther extrahiert (5 x 300 ml), die vereinigten Extrakte neutral gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. geklärt und zur Trockne eingedampft (48 g Rückstand). Das gelbe feste Harz begann bereits ohne Lösungsmittel durchzukristallisieren.

Nach Lösen des Rückstandes in wenig heißem Aethanol (96 proz.) schied sich ein Mischkristallisat ab, das entsprechend dem NMR- und CD-Spektrum aus etwa 60% Δ4-Cholesten-3-on und 40% Δ5-Cholesten-4α-ol-3-on-acetat (Mol.-Gew. 442,7) bestand. Durch Konzentrieren der Mutterlauge wurde eine zweite Fraktion erhalten, die aber zur Hauptsache das konjugierte Keton enthielt.

Das erste Mischkristallisat wurde noch einmal aus Aethanol (96proz.) fraktioniert umkristallisiert. Dabei wurden zwei Fraktionen erhalten, die aus fast reinem Δ5-Cholesten-4α-ol-3-on-acetat bestanden, eine dritte, die etwa zu 80% das Δ4-Cholesten-3-on und eine vierte, die reines konjugiertes Keton enthielten. Aus dieser vierten Fraktion wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Aethanol (96proz.) und Trocknen bei 50° i. Hochvak. reines Δ4-Cholesten-3-on gewonnen. Schmp. 81 - 82° (Lit. 81 - 82°).
Elementaranalyse:
$C_{27}H_{44}O$ (384,6) Ber.: C 84,31 H 11,53
Gef.: C 84,15 H 11,40
NMR-, CD- und IR-Daten siehe bei Δ5-Cholesten-3-on.

Die ersten beiden Fraktionen wurden zusammen noch einmal aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert; sie lieferten nach dem Trocknen 1,9 g spektroskopisch reines Acetat.

NMR: Schwach aufgespaltenes Duplett bei τ = 4,08 ppm, mittlere Bandenbreite 5,5 Hz für das C-4-Proton, Multiplett bei τ = 4,26 ppm, mittlere Bandenbreite 11 Hz für das C-6-Proton, Singulett bei τ = 7,78 ppm für die 4-Acetylgruppe.

CD: CE positiv, λ_{max} = 290 nm, $\Delta\varepsilon$ = 3,72, c = $1{,}13 \cdot 10^{-3}$ Mol/l (gemessen in Dioxan, Schichtdicke 2,0 cm). Die von FIESER und STEVENSON[60 b)] angenommene α-äquatoriale Orientierung der Acetoxylgruppe an C-4 wird durch die hypsochrome Verschiebung des dichroistischen Absorptionsmaximum um 5 nm gegenüber dem unsubstituierten Δ5-Cholesten-3-on (λ_{max} = 295 nm) bestätigt[37)].

IR: Bei 1765 cm^{-1} die CO-Bande der Acetylgruppe, bei 1740 cm^{-1} die Ketobande, bei 1670 cm^{-1} die Δ5-En-Bande, bei 1240 cm^{-1} die Carboxylbande der Acetylgruppe.

Δ4-Cholesten-4-ol-3-on (LI) aus L[60 b)]

Eine Lösung von 1,8 g Δ5-Cholesten-4α-ol-3-on-acetat in 100 ml Aethanol (96proz.) wurde mit 2 ml einer 36proz. Salzsäure versetzt und drei Stunden auf dem Wasserbade am Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde mit 16 ml Wasser verdünnt und erkalten gelassen; die abgeschiedenen Kristallnadeln von Δ4-Cholesten-4-ol-3-on (Mol.-Gew. 400,6) wurden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 1,09 g = 67% d. Th.

NMR: Singulett bei τ = 3,9 ppm für das Proton der enolischen Hydroxylgruppe (Konzentration der Meßlösung 70 mg/0,5 ml $CDCl_3$).

CD: Positiver CE bei 343 nm, $\Delta\varepsilon$ = 1,62 und negativer CE bei 307 nm, $\Delta\varepsilon$ = 3,30, c = $2{,}5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l (in Dioxan, Schichtdicke 2,0 cm).

IR: Bei 1668 und 1633 cm^{-1} die Banden der Diosphenolgruppierung, bei 3400 cm^{-1} die Bande der Hydroxylgruppe.

Koprostan-4-on (XXVa) aus LI bzw. LII[53)]

1,0 g Δ4-Cholesten-4-ol-3-on wurde in 4 ml frisch destilliertem Aethandithiol durch leichtes Erwärmen gelöst. Das nach der Abkühlung entstandene Gel wurde mit 4 ml Borfluorid-Aetherat behandelt. Es schlug sich ein gelbes Öl nieder, das sich nach Reiben in eine rosa Emulsion verwandelte. Das nach 15 Min. zugegebene Methanol (20 ml) ließ eine farblose Lösung entstehen, aus der sich ein schweres Öl abschied. Etwa 100 ml Wasser wurden zugesetzt und die Mischung mit 5 x 20 ml Äther extrahiert. Verdampfen der mit Wasser gewaschenen und über Na_2SO_4 sicc. getrockneten Extrakte ergab einen gelben, öligen Rückstand von Koprostan-3,4-dion-3-aethylendithioketal (LII).

Dieser Rückstand wurde in 100 ml Aethanol gelöst und mit 9 g Raney-Ni sechs Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde filtriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach dem Lösen in heißem Methanol kristallisierte das Koprostan-4-on (Mol.-Gew. 386,7) in feinen, silberglänzenden Plättchen aus. Ausbeute: 470 mg = 49%, bezogen auf LI.

Es wurde 4 Mal aus Methanol umkristallisiert und 12 Stunden bei 50° i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 110 - 111° (Lit. 109 - 110°).

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{46}O$ (386,7) Ber.: C 83,87 H 11,99
Gef.: C 83,70 H 11,90

NMR: Singulett bei τ = 8,88 ppm für die 19-Methylgruppe

CD: S. Tab. 5 und Abb. 4b; das CD-Spektrum weist außer dem pos. CE bei 287 nm noch einen kleinen negativen bei 323 nm mit $\Delta\varepsilon$ = 0,026 auf; c = $2{,}59 \cdot 10^{-2}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

IR: CO-Bande bei 1705 cm^{-1}

UV: Maximum bei 292,5 nm, log ε = 1,37 (c = 0,025 Mol/l, in Dioxan).

Cholestan-4-on (XXVc) aus XXVa[53)]

Eine Lösung von 240 mg Koprostan-4-on und 20 Tropfen einer 36proz. Salzsäure in 50 ml Methanol wurde 30 Min. am Rückfluß erhitzt, auf 20 ml eingeengt und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Beim Abkühlen kristallisierten lange Nadeln von Cholestan-4-on (Mol.-Gew. 386,7) aus. Ausbeute: 170 mg = 71% d. Th.

Nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem wässrigem Methanol und Trocknung 12 Stunden bei 50° i. Hochvak. lag der Schmp. bei 100 - 101° (Lit. 99 - 100°).

Elementaranalyse:

$C_{27}H_{46}O$ (386,7) Ber.: C 83,87 H 11,99
Gef.: C 83,58 H 11,81

NMR: Singulett bei τ = 9,26 ppm für die 19-Methylgruppe

CD: S. Tab. 4 und 5 sowie Abb. 17; c = $3{,}88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

IR: CO-Bande bei 1715 cm^{-1}

UV: Maximum bei 292,5 nm, log ε = 1,42 (c = 0,023 Mol/l, in Dioxan).

Cholestan-3-on (XXVd)

CD: S. Tab. 5; c = $3{,}88 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

5α-Dihydrotestosteron (XLIIb)

CD: S. Tab. 5; c = $5{,}16 \cdot 10^{-3}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

5ß-Dihydrotestosteron (XLIIa)

CD: S. Tab. 5; c = $3{,}44 \cdot 10^{-2}$ Mol/l, Schichtdicke 2,0 cm.

LEBENSLAUF

Am 1. Juli 1940 wurde ich, Holger E h r h a r d t , als Sohn des Apothekers Wilhelm Ehrhardt und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Vahle, in Radolfzell am Bodensee geboren.

1947 trat ich in die Volksschule Radolfzell ein und wechselte 1951 auf das Gymnasium am selben Ort über. Dort habe ich im März 1960 die Reifeprüfung bestanden.

Im April 1960 begann ich in Waldshut/Oberrhein meine Ausbildungszeit als Apothekerpraktikant. Sie wurde mit der pharmazeutischen Vorprüfung im März 1962 in Freiburg/Br. abgeschlossen.

Das Studium der Pharmazie nahm ich anschließend mit Beginn des Sommersemesters 1962 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg auf und beendete es dort mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen im März 1965.

Nach einer halbjährigen Kandidatenzeit in der Apotheke meines Vaters begann ich im Wintersemester 1965 am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff mit der Bearbeitung vorliegender Dissertation.

Vom Mai bis Juli 1966 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, vom 1. August desselben Jahres an als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle tätig.

Meine akademischen Lehrer waren - außer Herrn Professor Dr. H. Auterhoff - die Herren Professoren und Dozenten H. Feltkamp, K. W. Merz, H. Möhrle, F. R. Preuß, J. Schumacher (Pharmazie); G. Brauer, M. Hanack, A. Lüttringhaus, H. Suhr, H. Weisz, G. Weitzel (Chemie); E. Funck, R. Mecke (Physikal. Chemie); L. Genzel, Th. Schmidt (Physik); H. Metzner, H. Mohr (Botanik); E. Beuttel, R. Pohl (Pharmakognosie); O. Heidenreich, F. Lembeck (Pharmakologie); K. Hummel (Hygiene); R. Clotten, P. Marquardt (Medizin).